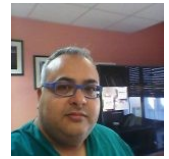


Metformina e Diabete: ha ancora senso un suo utilizzo nei paz. con IRC II stadio o rappresenta un ulteriore fattore di rischio?

Antonio Pontoriero¹, Antonino Saporita¹, Carlo Alberto Ricciardi², Biagio R Ricciardi¹

¹U.O.C. di Nefrologia e Dialisi P.O. Milazzo – ASP5 Messina

²Scuola di Specializzazione in Nefrologia - Università di Messina



Antonio
Pontoriero

Corrispondenza a:

Dott. Antonio Pontoriero

via del Sole n° 30 – 98057 – Milazzo (ME)

cell. 3473655842

e-mail: apontoriero@virgilio.it

ABSTRACT

Pz donna di 62 anni giunge al P.S.G. per astenia, febbricola, diuresi presente. In anamnesi riferisce ipertensione arteriosa in terapia da circa 5 anni, diabete mellito da circa 2 anni in terapia con Metformina 1 gr x 3/die. Esami ematochimici: Azotemia 195 mg/dl, creatinina 8.0 mg/dl, Ph 6.877, HCO₃ 5.1 mmol/L BE -29.1 mmol/l. Rapido peggioramento delle condizioni cliniche con insorgenza di ipotensione arteriosa – 85/60 mmHg, obnubilamento del sensorio. Inizia terapia con Bicarbonati e.v., si posiziona in Urgenza C.V.C. e si sottopone ad AFB con infusione di bicarbonati 2000 ml/h per 4 ore, flusso sangue 250 ml/min., l'emodinamica è stata sostenuta con infusione di dopamina 200 mg: 2 fiale in 250 cc di fisiologica vel 30 – 40 ml/h, La pz dopo essere stata sottoposta a tre AFB, ha interrotto la dialisi per ripresa della diuresi spontanea e progressivo miglioramento della funzione renale e della pressione arteriosa. Monitorizzata, dopo la dimissione, i parametri della funzione renale sono rientrati nei limiti della norma, clearance compatibile con IRC II – III stadio.

Conclusioni: la disidratazione, la febbre, l'IRC II stadio, non diagnosticata hanno causato, in un tempo brevissimo, un accumulo di metformina, che è stata la causa dell'Acidosi Metabolica. La pz. salvata grazie al posizionamento del CVC ed al in trattamento AFB con l'infusione di grossi quantitativi di Bicarbonati e.v.

L'utilizzo della Metformina in pz. > 50 anni e/o con clearance della creatinina < 60 ml/min., deve essere subordinato allo studio preliminare e periodico della funzione renale.

PAROLE CHIAVE: Metformina, Diabete, IRA, Acidosi Metabolica.

ABSTRACT

Pz woman of 62 years comes to P.S.G. for fatigue, low-grade fever, diuresis present. A history of hypertension refers to therapy for about five years, diabetes mellitus for about two years in therapy with Metformin 1gr x 3 gg / day. Blood tests: BUN 195 mg / dL, creatinine 8.0 mg / dl, Ph 6877, HCO₃ 5.1 mmol / L BE -29.1 mmol / l. Rapid clinical deterioration with occurrence of arterial hypotension – 85/60 mmHg, stupor. Start therapy Bicarbonates ev, is positioned in Urgency CVC and it undergoes AFB with infusion of bicarbonates 2000 ml / h for 4 hours, blood flow rate 250 ml / min., the hemodynamics has been supported with dopamine infusion 200 mg: 2 vials in 250 cc of physiological vel 30 – 40 ml / h, The pc after undergoing three AFB, interrupted the dialysis for resumption of diuresis spontaneous and progressive improvement of renal function and blood pressure. Monitored, after discharge, the parameters of renal function decreased to within normal limits, clearance compatible with IRC II – III stage.

Conclusions: dehydration, fever, IRC II stadium, undiagnosed caused, in a very short time, an accumulation of metformin, which has been the cause of metabolic acidosis. The pc. saved thanks to the positioning of the CVC and to the AFB in the treatment with the infusion of large quantities of Bicarbonates e.v.

The use of metformin in pcs. > 50 years and / or creatinine clearance <60 ml / min., Must be subordinated to the preliminary study and periodic renal function.

KEYWORDS: Metformin, Diabetes, IRA, metabolic acidosis.

Paziente di sesso femminile di 62 anni giunge al P.S.G. per astenia, malessere generale e riferita febricola, in anamnesi riferisce ipertensione arteriosa in terapia antipertensiva da circa 5 anni, diabete mellito non insulino dipendente da circa 2 anni in terapia con Metformina 1 gr x 3/die.

Nel mese di dicembre 2014 episodio influenzale complicatosi con broncopolmonite, all'esame TC del Torace si riscontrarono addensamenti parenchimali multipli, per tale motivo su consiglio del medico curante fu trattata con Chinolonici ed antimicotici; nei giorni precedenti l'ingresso in Ospedale i familiari riferiscono nuovo episodio di febricola e tosse trattata dal medico curante con antibiotico terapia, la paziente viene accompagnata al P.S.G., dopo alcuni giorni di terapia domiciliare per la comparsa di astenia, malessere generale e dispnea, diuresi riferita presente.

Al P.S.G. gli esami ematochimici evidenziano IRA con azotemia 195 mg/dl, creatinina 8.0 mg/dl, iperfibrinogenemia 808 mg/dl ed acidosi metabolica gravissima Ph 6.877, HCO₃ 5.1 mmol/L, BE - 29.1 mmo/L., all'E.O. cute e musose disidratate, alla palpazione dell'addome si apprezza dolenzia diffusa su tutti i quadranti con Blumberg positiva, paziente a tratti soporosa (Tabella I, Tabella II)

Tabella I

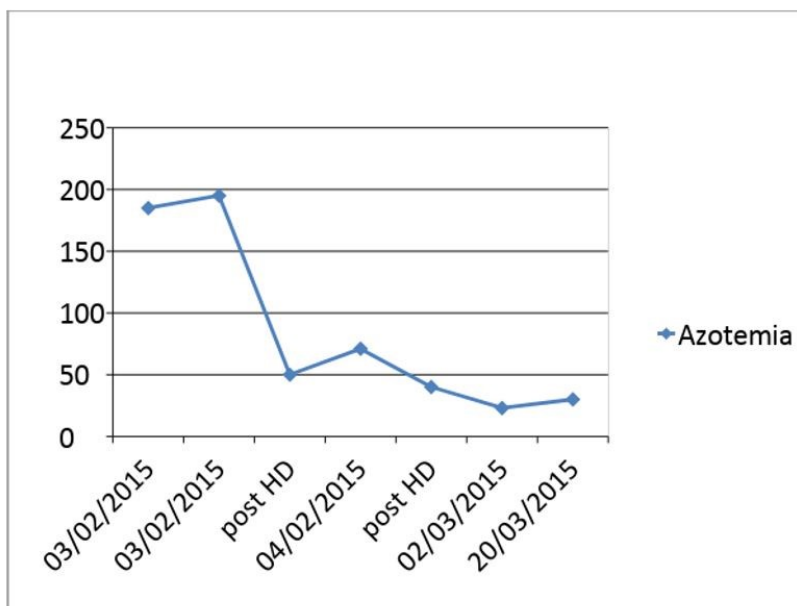
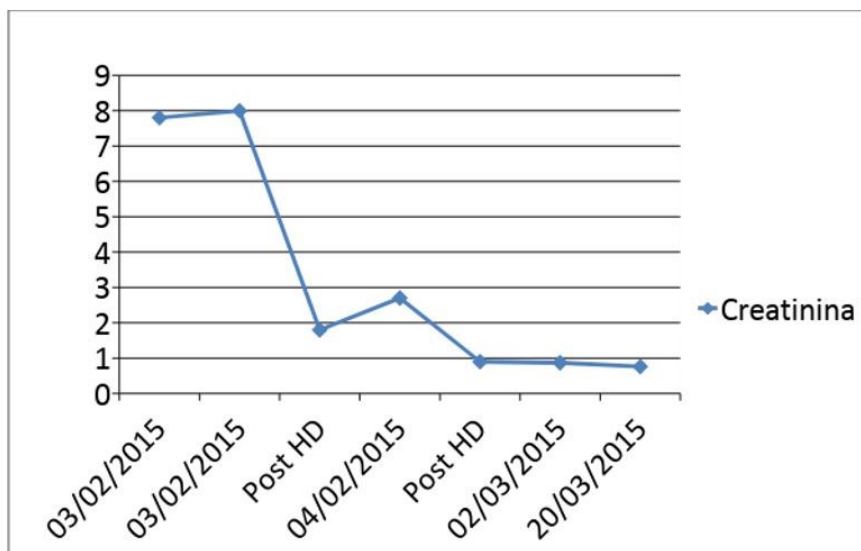


Tabella II



All’Rx del Torace, eseguito in decubito supino obbligato, non si documentano grossolane lesioni parenchimali a focolaio con caratteri di attività.

All’ECG: ECG eseguito al P.S.G.: Riferita dispnea e febbre PA 120/60 mmHg Tachicardia sinusale a f.c. di 114 b/min. BBdx completo con deviazione assiale dx.

All’Ecografia: Reni in sede, di normali dimensioni e morfologia, con corticale debolmente iperecogena, poco più evidente a destra. Rene dx. DL=113mm, DAP=49mm, SPM=12mm. Rene sn: DL=113mm, DAP=49mm, SPM=11mm. Non immagini di calcoli, né segni di idronefrosi bilateralmente. Vescica vuota, con presenza di catetere a palloncino.

All’ingresso in reparto condizioni cliniche generali rapidamente peggiorate con grave stato ipotensivo, PH 6.907 con HCO₃: 5.4 mmol/L, BE -28.2 mmolL, nonostante tentativo di correzione dell’acidosi metabolica effettuata dai colleghi del P.S.G. con infusione di bicarbonati e.v., si posiziona pertanto, in urgenza-emergenza, catetere venoso centrale in giugulare con assistenza rianimatoria per grave bradicardia, trattata con atropina 1 fiala + 1 fiala ed adrenalina 1 fiala ed inizia immediatamente trattamento sostitutivo della funzione renale in AFB con infusione di bicarbonati 2000 ml/h per 4 ore, flusso sangue di 250 ml/min., l’emodinamica è stata sostenuta con infusione di dopamina 200 mg: 2 fiale in 250 cc di fisiologica vel 30-40 ml/h. Durante il trattamento emodialitico sono stati monitorizzati i parametri vitali e controllati i Bicarbonati ogni 45 – 60 min, mediante EGA (vedi Tabella III – Tabella IV).

Tabella III

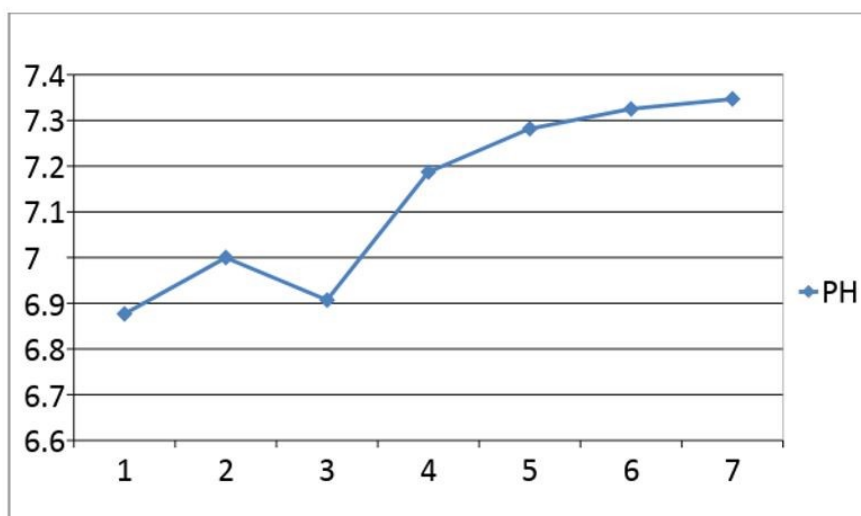
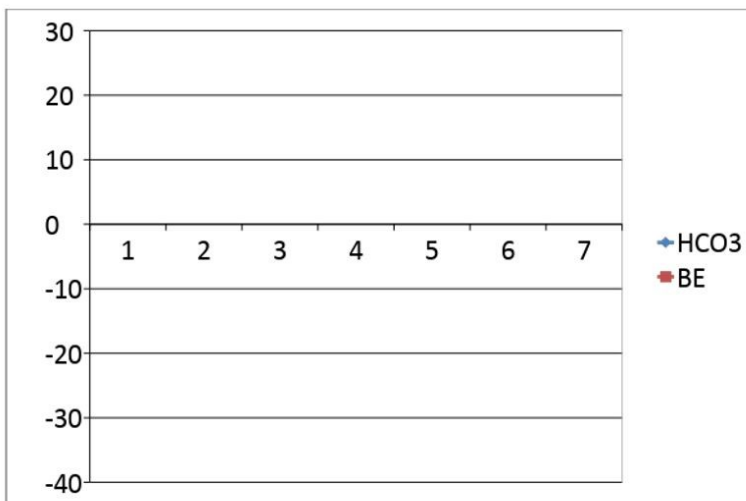


Tabella IV



Al termine della seduta emodialitica, valori pressori sempre instabili, paziente sempre soporosa con dolenzia addominale diffusa, eseguita visita chirurgica viene sottoposta a TC Total Body con M.d.C.: l'esame è stato eseguito con tecnica di acquisizione volumetrica, prima e dopo la somministrazione di MdC ev. Nelle scansioni post-contrastografiche, non sono apprezzabili difetti di riempimento endoluminale a carico del tronco polmonare comune, delle arterie polmonari principali, dei rami lobari e segmentari, nonché a carico dell'aorta addominale e delle sue principali diramazioni. In ambito toracico si rileva modico versamento pleurico basale bilaterale, cui si associa subatelettasia del parenchima polmonare attiguo, più evidente a destra. Presenza di alcune aree di addensamento parenchimale, con ectasia bronchiolare nel contesto, localizzate nella porzione più caudale del lobo superiore di destra, nel segmento laterale del lobo medio, nel lobo inferiore omolaterale e nella lingua. Iniziale fibrosclerosi apicale bilaterale. Presenza di alcune piccole adenopatie (diam. max 10mm) in sede mediastinica ed in sede ilare a destra.

Non sono rilevabili alterazioni tdm a carico degli organi parenchimatosi dell'addome superiore, ad eccezione, a carico del IV e del II segmento epatico, a ridosso della fessura del legamento falciforme, si rileva la presenza di due piccole, focali aree di ipodensità parenchimale (Dmax: 14mm), più evidenti nella fase portale dello studio, suggestive per anomalie di perfusione. Mancata eliminazione dell'urina radiopaca anche nelle fasi più tardive. Modica distensione gassosa delle anse digiuno-ileali, a pareti lievemente ispessite, senza apprezzabili livelli idro-aerei nel contesto; Lieve ed aspecifico ispessimento delle pareti del colon di destra. Non tumefazioni adenopatiche addomino-pelviche. Minima quantità di liquido libero in sede periepatica, perisplenica, lungo la doccia parieto-colica di sinistra e nel Douglas. A livello encefalico non si documentano aree di impregnazione patologica in sede sopra e sottotentoriale. Si rileva piccolo focolaio di ipodensità in corrispondenza della sostanza bianca periventricolare frontale a sinistra, compatibile in prima ipotesi con esiti di pregresso insulto ischemico. Normale morfologia e dimensioni del sistema ventricolare. Regolari in ampiezza gli spazi subaracnoidei della base e della convessità. In asse le strutture della linea mediana.

Dopo l'infusione del mezzo di contrasto la paziente viene sottoposta a nuova seduta emodialitica in AFB per la rimozione dello stesso e per proseguire la correzione dell'Acidosi metabolica.

Nelle ore successive incremento progressivo degli indici di miocardionecrosi che consigliano il trasferimento in UTIC, durante la degenza non è stata evidenziata una lesioni miocardica specifica, la paziente viene dimessa con RS a freq 75 b/m Emiblocco anteriore sx Blocco completo dx discreto compenso emodinamico.

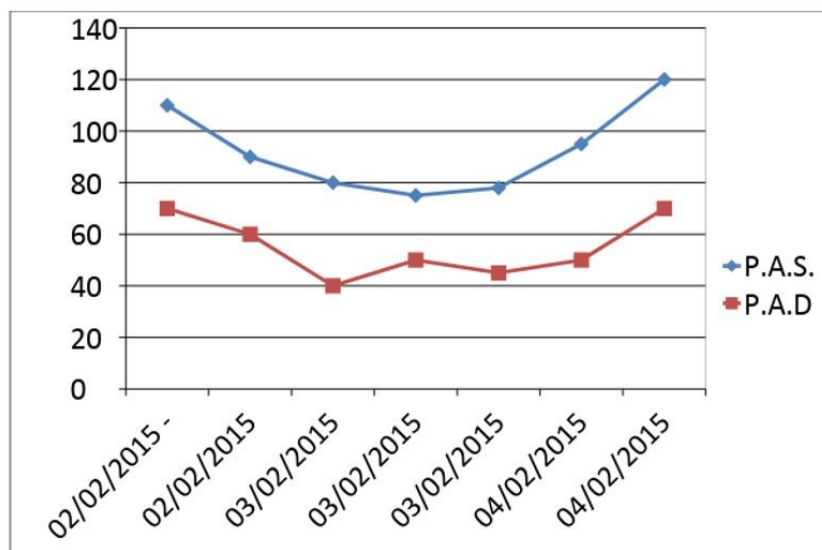
ECG: Ritmo sinusale tachicardico a frequenza di 108 b/min. Normale tempo di conduzione A-V. BBDx. Diffuse anomalie della fase si recupero ventricolare.

E.O. Toni cardiaci ritmici, frequenti. Attuale compenso emodinamico labile. PA 110/95 mmHg.

All'Ecocardiogramma: Ventricolo sinistro di normali dimensioni endocavitarie, con normali spessori parietali. Rilasciamento a scatto del SIV con funzione globale di pompa conservata. FE 65% circa. Atrio sin. e sezioni destre nella norma per dimensioni. Radice, di normale calibro, e semilunari aortiche iperecogene.

La paziente dopo essere stata sottoposta a tre trattamenti consecutivi in AFB, ha interrotto la dialisi per ripresa della diuresi spontanea e progressivo miglioramento dei parametri della funzione renale e della pressione arteriosa (vedi Tabella V).

Tabella V



Monitorizzata ambulatorialmente, i parametri ematochimici della funzione renale sono rientrati nei limiti laboratoristici della norma, clearance della creatinina compatibile con IRC di II° – III° stadio con anemia sideropenica.

Prosegue terapia con ipoglicemizzante orale a base di repaglinide.

Conclusioni : Lo stato di disidratazione conseguente all'episodio febbrile, la scarsa assunzione di liquidi e la presenza di IRC di II° stadio, non diagnostica preliminarmente e peggiorata con la disidratazione, ha determinato, in un tempo brevissimo, un accumulo della metformina, senza peraltro ipoglicemia, che è stata la causa scatenante dell'Acidosi Metabolica con le temute conseguenze già note.

La paziente è stata salvata grazie al posizionamento immediato del CVC per dialisi ed al trattamento con AFB che ha permesso l'infusione di grossi quantitativi di Bicarbonati in brevissimo tempo, con progressiva correzione dell'acidosi metabolica e successiva stabilizzazione dell'emodinamica cardiaca e dei valori pressori.

Dalla nostra esperienza l'utilizzo della Metformina nelle persone di età superiore ai 50 anni deve essere subordinato allo studio preliminare e periodico della funzione renale, nonché proporzionato al peso corporeo.

La Metformina deve, inoltre, essere sospesa e sostituita con il riscontro della clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min., poiché fattori concomitanti non preventivabili, quali episodi febbrili, disidratazione di qualsivoglia natura, possono contribuire a causare un accumulo non quantificabile del farmaco con conseguente Acidosi Metabolica grave che pone il paziente e rischio di vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheen AJ. Metformin should not be contraindicated in patient with type 2 diabetes and mild to moderate renal impairment. *Evid Based Med* 2015 Mar 31.
2. Petrie MC, Boyle JG, McKay GA: Use of metformin in chronic kidney disease should continue to be based on common sense in the absence of an evidence base. *Diabet Med* 2015 Jan 23.
3. Stephen J, Anderson – Haag TL, Gustafson S, Snyder JJ, Kasiske BL, Israni AK Metformin use in kidney transplant recipients in the United States: an observational study. *Am J Nephrol* 2015 Jan 20.
4. Flory Jh, Hennessy S . Metformin use reduction in mild to moderate renal impairment: possible inappropriate curbing of use based on food and drug administration contraindications. *JAMA Intern -Med* 2015 Mar.
5. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patient with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014 Dec 24.
6. Jones GC, Sainsbury CA. Comment on a justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure. *Diabet Med* 2015 Feb.
7. Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. J. Predictors of insulin initiation in metformin and sulfonylurea users in primary care practices: the role of kidney function. *Diabetes Sci Technol* – 2014 Sept. 8.
8. Hussain M, Hall BM, Depczynski B, Connor SJ. Acute renal failure and metformin – associated lactic acidosis following colonoscopy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Jul.
9. Huang DJ, Abrass IB, Young BA. Medication safety and chronic kidney disease in older adults prescribed metformin: a cross – sectional analysis. *BMC Nephrol* 2014 Jun 7.
10. Fabbian F., De Giorgi A., Monesi M., Tiseo R., Storari A., Mallozzi Menegatti A., Pala M., Tomasi F., Portaluppi F., Manfredini R. Prescription of oral antidiabetic drugs in K/DIGO chronic kidney disease stage 3 and 4: a single centre report. – *Minerva Urol Nefrol* 2014 mar.
11. Heaf J. Metformin in chronic kidney disease: time for a rethink. *Perit Dial Int* 2014 Jun.
12. Thomas CC, Bakris G. Metformin nephrotoxicity insights: will they change clinical management? *J Diabetes.* 2014 Mar;6(2):111-2.
13. Schorr M, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Soo A, Manns BJ, Bresee LC, Alberta Kidney Disease network. Assessment of serum creatinine and kidney function among incident metformin users. *Can. J. Diabetes* 2013 Aug.