

NEFROLOGO IN CORSIA

# IRA (AKI) con grave stato di acidosi in paziente diabetica trattata con metformina



Filippo Girasole<sup>1</sup>, Giuseppe Piccolo<sup>1</sup>, Roberto Timpanelli<sup>1</sup>, Massimo Calanna<sup>1</sup>, Francesca Piazza<sup>2</sup>, Sarah Vecchio<sup>3</sup>

(1) ASP 5 Messina - P.O. Patti, Divisione Nefrologia e dialisi

(2) ASP 5 Messina - P.O. Patti, Reparto Anestesia e rianimazione

(3) IRCCS Fondazione Maugeri, Università di Pavia

## Abstract

La metformina è un farmaco sempre più usato nel trattamento dei pazienti diabetici perché, oltre al suo effetto ipoglicemizzante è in grado di ridurre il rischio vascolare e non determina incremento del peso corporeo. La metformina rispetto alla più vecchia molecola della fenformina, ha un minore potenziale di indurre la temibile complicanza dell'acidosi lattica nella popolazione diabetica in generale. D'altra parte il farmaco, come è noto, va usato con attenzione nei pazienti affetti da danno renale. Con filtrati glomerulari al di sotto di 30 ml/minuto anche con la metformina c'è un rischio elevato di acidosi lattica. La valutazione del filtrato glomerulare mediante le formule MDRD o CKD-EPI permette al clinico di identificare i soggetti a rischio. D'altra parte anche soggetti con funzione renale normale in terapia da anni con metformina possono improvvisamente sviluppare acidosi lattica durante episodi di peggioramento acuto della funzione renale. Qui riportiamo un caso di acidosi lattica in concomitanza di danno renale acuto.

## Anamnesi

Una donna di 73 anni G.E., affetta da ipertensione arteriosa, diabete mellito II dal 2008, in trattamento con metformina 2gr/die, funzione renale conservata (creatinina 0,9mg/dl). La paziente non ha eseguito esami radiografici con mezzo di contrasto. Discreto benessere fino a 10 giorni prima del ricovero, da quando iniziavano a comparire: astenia, anoressia e vaghi disturbi gastrointestinali seguiti da diarrea, vomito e oliguria, per cui la paziente veniva accompagnata al pronto soccorso.

Al P.S. vigile, poco collaborante, esegue ordini semplici in respiro spontaneo in AA arricchito di O<sub>2</sub>. presenta dispnea, riscontro di marcato incremento dei valori di creatinina 7.9 mg/dl, azotemia 143 mg/dl, acidosi metabolica (ph 6.89; HCO<sub>3</sub>: 3.0 mmol/L; BE - 28.6 mmol/L; pCO<sub>2</sub>: 16 mmHg; potassiemia 5.6 mmol/L; Cloro 96 mmol/L. All'ecografia: "Reni in sede, di normali dimensioni a Sin, lievemente ridotto a Dx. Limitanti marginali lobulate. Non immagini riferibili a calcoli, nè segni di idronefrosi bilateralmente. Lipomatosi bilaterale del seno renale. Alcune microcisti bilaterali sub-centimetriche, parapieliche".

La paziente ricoverata presso il nostro reparto presenta oligo-anuria; abbiamo iniziato infusione di sodio bicarbonato 1 flacone. 500ml, sospeso la somministrazione di metformina, l'abbiamo sottoposta a n° 4 sedute dialitiche quotidiane mediante CVC della durata 150 min ciascuna in bicarbonato dialisi con filtro in polisulfone con progressiva ripresa della diuresi.

Durante la prima dialisi ipotensione severa controllata con infusione di dopamina. Abbiamo eseguito il dosaggio della metforminemia all'ingresso in reparto, ed in IV giornata dopo le 4 sedute emodialitiche (si veda tabella 1). In 10<sup>a</sup> giornata completa ripresa della diuresi e buona ripresa della funzione renale: con creatinina 1.0 mg/dl, azotemia 27 mg/dl (clearance creatinina 50ml/min). Dopo 5 mesi a gennaio 2013 creatinina 0.98 mg/dl, azotemia 42 mg/dl.

## Conclusioni

Negli ultimi anni l'invecchiamento della popolazione generale e la pluri-patologia sempre più frequente hanno fatto sì che l'insufficienza renale acuta stia assumendo dimensioni da vera epidemia.

Molta attenzione bisogna avere nell'uso di FANS e nell'uso dei diuretici e sulla necessità di sospendere la metformina in occasione di esami contrastografici, che già da soli possono dare una insufficienza renale acuta (CIN).

Per questo motivo è necessario che i medici di medicina generale e quelli che lavorano in ospedale abbiano un livello di attenzione molto elevato alla possibilità dell'acidosi lattica da metformina anche in soggetti con prescrizione corretta del farmaco e stabili da anni.

Il limite preciso della creatininemia e/o del VFG per continuare la terapia con metformina rimane incerto. Nella pratica clinica, molti esperti ritengono un VFG > 30ml/min il limite per l'uso della metformina. Per i pazienti con VFG tra 30 e 50 ml/min, bisogna ridurre la dose della metà. Inoltre bisognerebbe sospendere la metformina nei pazienti con serie infezioni respiratorie, urinarie.

Tabella 1. Dosaggi.

	09/ 01/ 2012	08/ 08/ 2012	08/08/2012 P.S. Patti	08/08/ 2012 post- HD	09/08/ 2012 PRE-HD	9/8/12 POST- HD	10/08/12 PRE-HD	10/8/12 POST HD	11/8/ 12	20/8/ 12	2/ 01/ 13	05/ 02/ 2013
	P.S.											
Azotemia		143	125		89				67	50	42	
<b>Creatininemia</b>	<b>0.9</b>	<b>7.9</b>	<b>9.7</b>		<b>5.5</b>				<b>3.2</b>	<b>1.0</b>	<b>1.1</b>	<b>0.98</b>
Na		139	142		144	144.3	138.1	143.5	138	146	148	
K		5.6	5.5		4.9	3.27	2.93	2.55	2.9	4.1	5.2	
Cl		96			97	101.3	98.5	103.1	101.2			
Ph		6.89	7.045	7.38	7.39	7.46	7.45	7.46	7.46	7.45		
<b>HCO<sub>3</sub></b>		<b>3.0</b>	<b>6.5</b>	<b>16.3</b>	<b>13.4</b>	<b>23.5</b>	<b>23.7</b>	<b>26.3</b>	<b>26.5</b>	<b>27.4</b>		
BE		-28.6	-26.2	-11.4	-14.9	-1.5	-1.2	2.3	2.6	3.6		
pCO <sub>2</sub>		16	16.1	23.6	16.4	31.3	33.0	37	35.7	40.6		
Osm			280	279	282	287	279	287	277	291		
<b>A-G</b>		<b>40</b>			<b>33.6</b>	<b>19.5</b>	<b>15.9</b>	<b>13.7</b>	<b>10.3</b>			
G.R.		3910	3570		3370				3380	3080		
HCT		35.20	32.6		29.7				29.7	27.5		
HGB		11.60	10.5		10.1				10.1	9.3		
diuresi		anuria	200		2100		1500		800	2000		
Peso corporeo		61								60	59	
<b>Metformina mcg/ml</b>			<b>43 mcg/ml</b>						<b>2 mcg/ ml</b>			
<b>liv.ter.indicativi fino a 4</b>												
P.A.	140/ 80	130/ 80	100/70	80/60					140/ 70	110/ 80	140/ 80	140/ 80

NEFROLOGO IN CORSIA

# AKI with serious state of acidosis in diabetic patients treated with metformin



Filippo Girasole<sup>1</sup>, Giuseppe Piccolo<sup>1</sup>, Roberto Timpanelli<sup>1</sup>, Massimo Calanna<sup>1</sup>, Francesca Piazza<sup>2</sup>, Sarah Vecchio<sup>3</sup>

(1) ASP 5 Messina - P.O. Patti, Divisione Nefrologia e dialisi

(2) ASP 5 Messina - P.O. Patti, Reparto Anestesia e rianimazione

(3) IRCCS Fondazione Maugeri, Università di Pavia

## Abstract

Metformin is a drug increasingly used in the treatment of diabetic patients. In addition to its hypoglycemic effect, it reduces vascular risk and does not determine an increase in body weight. Compared to the older molecule, phenformin, metformin possesses a lower risk of induction of severe lactic acidosis in the general diabetic population. On the other hand, metformin must be used with caution in patients with kidney damage. In patients with a glomerular filtration rate (GFR) below 30 ml/min, the use of metformin is also associated with a high risk of lactic acidosis. The assessment of glomerular filtration rate using MDRD or CKD-EPI formulas allows the clinician to identify patients potentially at risk. All subjects with normal renal function treated with metformin for years are at risk of suddenly developing lactic acidosis during episodes of acute worsening renal function. We report a case of lactic acidosis in association with acute kidney injury (AKI).

## History

Woman of 73 years suffering from high blood pressure, diabetes mellitus type II in 2008 treated with metformin 2gr/die, preserved renal function (creatinine 0.9 mg / dl).

The patient did not perform radiographic examinations with radiocontrast.

Wellness up to ten days before admission, when she began to have: asthenia, anorexia and vague gastrointestinal disorders followed by diarrhea, vomiting, and oliguria, so the patient was accompanied to the hospital first aid.

At hospital, she was disoriented, and was not very cooperative to simple commands. The breathing was spontaneous with O<sub>2</sub> ventilation. She presented dyspnea, marked increase of serum creatinine 7.9 mg / dl, BUN 143 mg/dl, metabolic acidosis (pH 6.89, HCO<sub>3</sub>: 3.0 mmol/L, BE 28.6 mmol/L; pCO<sub>2</sub> 16 mmHg, serum potassium 5.6 mmol/L, Chloride 96 mmol/L). On ultrasound: "Kidney in place, left normal-sized, Right slightly reduced, lobulated profiles, no stones, nor signs of hydronephrosis. Some bilateral micro cysts of little significance".

The patient was admitted to our department in oligo-anuria; we started infusion of sodium bicarbonate 500ml, metformin was suspended, then we treated the patient by four dialysis lasting 150 min. with polysulfone filter with gradual resumption of diuresis.

During the first dialysis the patient had a severe hypotension controlled by dopamine infusion.

We assayed the blood metformin in the first and in the fourth day after 4 sessions of hemodialysis (table1). On the 10th day full resumption of diuresis and good recovery of renal function: creatinine 1.0 mg/dl, BUN 27 mg/dl (GFR 50ml/min).

After five months in January 2013 creatinine was 0.98 mg/dl and BUN 42mg/dl.

## Comments

in recent years, the aging of the general population and the award-disease more frequently have made that acute renal failure is taking dimensions as a real epidemic.

Much attention needs to have the use of FANS, the use of diuretics and the need to discontinue **metformin** during contrastographic exams, which alone can already give an acute renal failure (CIN).

For this reason it is necessary that general medical and those working in the hospital have higher level of attention to the possibility of lactic acidosis from **metformin** in subjects with appropriate prescription of the drug and stable for years.

The precise limit of serum creatinine and / or GFR to continue therapy with **metformin** remains uncertain. In clinical practice, many experts believe a GFR > 30ml/min the limit for the use of **metformin**. For patients with GFR between 30 and 50 ml/min, the dose should be reduced by half. Also, you should be discontinued **metformin** in patients with serious respiratory infections, urinary infections and all cases of acute renal failure.

Tabella 1. Dosaggi.

	09/ 01/ 2012	08/ 08/ 2012	08/08/2012 P.S. Patti	08/08/ 2012 post- HD	09/08/ 2012 PRE-HD	9/8/12 POST- HD	10/08/12 PRE-HD	10/8/12 POST HD	11/8/ 12	20/8/ 12	2/ 01/ 13	05/ 02/ 2013
	P.S.											
Azotemia		143	125		89				67	50	42	
<b>Creatininemia</b>	<b>0.9</b>	<b>7.9</b>	<b>9.7</b>		<b>5.5</b>				<b>3.2</b>	<b>1.0</b>	<b>1.1</b>	<b>0.98</b>
Na		139	142		144	144.3	138.1	143.5	138	146	148	
K		5.6	5.5		4.9	3.27	2.93	2.55	2.9	4.1	5.2	
Cl		96			97	101.3	98.5	103.1	101.2			
Ph		6.89	7.045	7.38	7.39	7.46	7.45	7.46	7.46	7.45		
<b>HCO<sub>3</sub></b>		<b>3.0</b>	<b>6.5</b>	<b>16.3</b>	<b>13.4</b>	<b>23.5</b>	<b>23.7</b>	<b>26.3</b>	<b>26.5</b>	<b>27.4</b>		
BE		-28.6	-26.2	-11.4	-14.9	-1.5	-1.2	2.3	2.6	3.6		
pCO <sub>2</sub>		16	16.1	23.6	16.4	31.3	33.0	37	35.7	40.6		
Osm			280	279	282	287	279	287	277	291		
<b>A-G</b>		<b>40</b>			<b>33.6</b>	<b>19.5</b>	<b>15.9</b>	<b>13.7</b>	<b>10.3</b>			
G.R.		3910	3570		3370				3380	3080		
HCT		35.20	32.6		29.7				29.7	27.5		
HGB		11.60	10.5		10.1				10.1	9.3		
diuresi		anuria	200		2100		1500		800	2000		
Peso corporeo		61								60	59	
<b>Metformina mcg/ml</b>			<b>43 mcg/ml</b>						<b>2 mcg/ ml</b>			
<b>liv.ter.indicativi fino a 4</b>												
P.A.	140/ 80	130/ 80	100/70	80/60					140/ 70	110/ 80	140/ 80	140/ 80