

## IN DEPTH REVIEW

# Metformina e rene



Concetto Sessa<sup>1</sup>, Julien Blanco<sup>1</sup>, Antonio Granata<sup>2</sup>, Pasquale Fatuzzo<sup>1</sup>, Pietro Castellino<sup>1</sup>, Luca Zanoli<sup>1</sup>

(1) Dipartimento di Medicina Interna, sezione di Nefrologia, Università di Catania, Italia

(2) UOC Nefrologia e Dialisi, P.O. "San Giovanni di Dio", Agrigento, Italia

Corrispondenza a: Luca Zanoli; Dipartimento di Medicina Interna – Sezione di Nefrologia, Università di Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Italia; Tel: +39 0953782736; Fax: +39 0953782376; E-mail:

[zanoli.rastelli@gmail.com](mailto:zanoli.rastelli@gmail.com)

## Abstract

La metformina rappresenta il farmaco di prima scelta nella terapia del diabete mellito di tipo II per la presenza di svariati vantaggi: efficacia ipoglicemizzante ben dimostrata, buon profilo di sicurezza, rischio virtualmente nullo di ipoglicemie, riduzione o non modificazione del peso corporeo, effetto ipolipemizzante, efficacia nel prevenire complicanze micro- e macrovascolari, eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori, ridotto costo. Precedenti segnalazioni avevano evidenziato un aumentato rischio di insorgenza di acidosi lattica nei pazienti trattati con metformina. Tuttavia, le correnti Linee Guida hanno notevolmente ridimensionato e circoscritto tale rischio ad alcune categorie di pazienti, come quelli affetti da insufficienza renale cronica severa, in particolare in presenza di fattori di rischio predisponenti come la somministrazione di mezzo di contrasto iodato. In questa review abbiamo riportato i principali dati della letteratura sull'uso della metformina nei pazienti con insufficienza renale cronica e valutato criticamente sia i benefici attesi che i potenziali rischi.

Parole chiave: acidosi lattica, insufficienza renale cronica, metformina, mezzo di contrasto

## Metformin and kidney

Metformin is the first choice among drugs used for the treatment of type II diabetes mellitus mainly because of several advantages: proven hypoglycemic effect, good safety profile, virtually no risk of hypoglycemia, body weight reduction, lipid-lowering effect, efficacy in preventing micro- and macrovascular complications as well as adverse cardiac and cerebrovascular events and reduced cost. Previous reports had shown an increased risk of lactic acidosis in patients receiving metformin. However, the current Guidelines have greatly limited this risk to certain categories of patients, such as those with severe chronic renal failure, particularly when predisposing risk factors such as administration of iodinated contrast are present. In this review, we reported the main data of the literature on the use of metformin in patients with chronic renal failure and both highly expected benefits and high potential risks.

Key words: chronic kidney disease, contrast media, lactic acidosis, metformin

## Introduzione

Il diabete mellito, dal greco διαβαίνειν (diabainein, passare attraverso) viene definito dall'ADA (American Diabetes Association) come un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate dalla presenza di iperglicemia causata dai difetti della secrezione insulinica,

dell'azione insulinica o da entrambe tali condizioni. L'iperglicemia cronica del diabete è associata a danni a lungo termine a carico di vari organi, in particolare occhi, reni, nervi, cuore e vasi sanguigni.

I primi riferimenti scritti circa un corollario di sintomi molto simile a ciò che oggi noi definiamo malattia diabetica, risalgono al 1500 a.C. e risiedono in un papiro egizio di Ebers [1]. Il nome, invece, fu coniato da Areteo di Cappadocia (nel 100 d.C. circa) per descrivere sinteticamente i grandi volumi di acqua che “passano attraverso” il soggetto affetto (polidipsia e poliuria). Il termine “mellito” (dal latino “mel”, dolce come il miele) è più recente. Risale al 1600 circa ed è legato all'usanza clinica medievale in cui i medici facevano diagnosi di diabete mellito assaggiando (letteralmente) le urine dei pazienti e riscontrando un classico sapore dolciastro. Tale termine permetteva di differenziare il diabete mellito da quello insipido, non edulcorato dal glucosio nelle urine [2].

In Italia, i dati riportati nell'[annuario statistico ISTAT 2013](#) indicano che - su una popolazione di 64.000.000 di abitanti - è diabetico il 5,4% della popolazione (5,3% delle donne e 5,6% degli uomini), pari a oltre 3 milioni di persone. La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,4% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni (Fonte Istat 2013, elaborazione ISS). Le stime suggeriscono, altresì, che tra i pazienti con malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD), il 29% è diabetico e presenta un filtrato che lo colloca tra il III ed il IV stadio di gravità, secondo la classificazione K/DOQI.

Diversi sono i farmaci antidiabetici a disposizione del clinico. Queste diverse opzioni terapeutiche possono confondere il medico e stordire il paziente. In realtà la possibilità di districarsi nel contesto di tale labirinto esiste e la chiave risiede nel valutare le caratteristiche dei farmaci (efficacia/sicurezza) in funzione delle comorbidità del paziente, nella corretta interpretazione delle indicazioni fornite dalle linee-guida e nella valutazione delle caratteristiche stesse del paziente (*fenotipizzazione della terapia*).

Biguanidi, inibitori dell'alfa glicosidasi, glitazoni, insulina, glinidi, sulfaniluree, inibitori del DPP4, agonisti del GLP-1 possono essere prescritti al paziente in soluzioni differenti come monoterapia o associati in duplice, triplice terapia secondo schemi che variano da paziente a paziente.

## La metformina, accenni storici

La farmacopea moderna contiene diversi esempi di rimedi popolari che hanno portato alla scoperta di terapie importanti per una serie di condizioni patologiche. Nel medioevo gli erboristi europei notarono che gli estratti di una pianta leguminosa, la *Galega Officinalis*, erano capaci di ridurre la diuresi in alcuni soggetti poliurici.

Il derivato biguanidico metformina, insieme ad altri tra cui fenformina e buformina, fu descritto nel 1922. I primi studi su modelli animali risalgono al 1929, quando l'effetto ipoglicemizzante della metformina fu riportato nel coniglio da Tanret e Simmonet [3]. La sperimentazione sull'uomo fu, in fine, avviata da Muller e Reinwein in uno studio caso-controllo dimostrando un effetto ipoglicemizzante più marcato nei soggetti diabetici che nei non diabetici. Nel 1957 vennero ripresi gli studi sulla galegina e su di un suo derivato in particolare, la fenformina. Probabilmente tale molecola venne accolta troppo entusiasticamente dalla comunità scientifica ed immessa in commercio prematuramente, senza ponderare con attenzione i potenziali effetti collaterali e gli eventi avversi, il più importante dei quali è l'alto tasso di acidosi lattica. Fin dalla sua immissione in commercio furono segnalati diversi episodi di acidosi lattica. Queste segnalazioni diventarono così numerose da guadagnarsi le

prime pagine delle testate giornalistiche del tempo e la fenformina si guadagnò la fama di killer di diabetici e venne, infine, ritirata dal mercato nel 1977 [4].

La metformina risentì dei numerosi pregiudizi dovuti all'enorme clamore provocato dal ritiro di una molecola simile, la fenformina e venne immessa in commercio con limitazioni molto rigorose. La metformina per le sue caratteristiche farmacologiche rappresenta più un agente anti-iperglicemico che non un farmaco ipoglicemizzante. I vantaggi legati al suo utilizzo in terapia derivano, sicuramente, dall'effetto euglicemizzante, dal basso rischio di provocare ipoglicemie ed anche dai suoi effetti ancillari sulla pressione arteriosa, peso corporeo e controllo del profilo lipidico [5]. Per la sua efficacia ben dimostrata, l'ottimo profilo di sicurezza e, caratteristica particolarmente importante in questo periodo di revisione della spesa pubblica, il basso costo, la metformina rappresenta, come vedremo più estesamente in seguito, il farmaco di prima scelta in tutte le correnti Linee Guida per il trattamento dei pazienti affetti da diabete di tipo II. Inoltre, studi recenti hanno posto l'attenzione su altri potenziali effetti benefici dovuti al suo utilizzo: attività citostatica e citotossica in diversi tipi di cancro, riduzione delle complicanze micro- e macrovascolari del diabete e degli eventi cardio- e cerebrovascolari maggiori (MACCE) nei pazienti con insufficienza cardiaca [6].

## Farmacologia

La metformina rappresenta il farmaco di prima scelta della terapia antidiabetica, cui è possibile associare praticamente ogni altro tipo di terapia (sia orale che insulinica) in assenza di controindicazioni o effetti avversi [7]. Agli svariati vantaggi già accennati, l'uso della metformina presenta anche diversi potenziali svantaggi. Abbastanza comuni sono gli effetti collaterali gastrointestinali (diarrea e crampi addominali), che generalmente scompaiono dopo i primi giorni di terapia o, se necessario, con la riduzione della dose. Il farmaco può provocare un deficit della vitamina B12 per riduzione dell'assorbimento. Inoltre esiste il rischio, seppur molto contenuto, di acidosi lattica, la cui letalità è però alta, e per evitare la quale sono state imposte varie restrizioni. In particolare, l'uso della metformina andrebbe evitato in presenza di un aumentato rischio di acidosi lattica (sepsi, ipotensione e ipossia di varia eziologia), insufficienza renale cronica severa e situazioni che possono determinare un'insufficienza renale acuta (ad es. disidratazione e somministrazione di mezzo di contrasto), acidosi preesistente.

## Farmacodinamica

La metformina esplica una serie di effetti, in parte mediati dall'insulina e in parte indipendenti da essa, che nel complesso concorrono a contrastare l'insulino-resistenza [8]. Metaforicamente parlando è come se rendesse agevole l'apertura di una serratura difettosa (insulino-resistenza) che, altrimenti, non permetterebbe l'ingresso del glucosio all'interno della cellula: la cellula, pur trovandosi in mezzo all'abbondanza di zuccheri, a causa della incapacità dell'insulina a mediare la sua internalizzazione, muore di fame. La sua azione principale consiste nella riduzione della gluconeogenesi epatica, con normalizzazione dei livelli glicemici e aumento della glicogenosintesi. Tale azione è mediata dall'inibizione dell'isoforma mitocondriale della glicerolo-3-fosfato deidrogenasi, enzima che ha la funzione di convertire il glicerolo-3-fosfato in diidrossiacetone fosfato, riducendo così la disponibilità di quest'ultimo per la gluconeogenesi; in aggiunta, ciò determina un accumulo di NADH e una riduzione del NAD<sup>+</sup> a livello citoplasmatico, fenomeno che porta a una riduzione della conversione del lattato in piruvato (substrato per la gluconeogenesi), con accumulo di lattato che viene rilasciato nel sangue. La metformina è, inoltre, in grado di aumentare l'ingresso intracellulare di glucosio a livello dei tessuti periferici sensibili all'azione

dell'insulina (come fegato e muscoli), specialmente nella fase postprandiale [9]. Un altro effetto consiste nell'inibizione della lipogenesi, con conseguente riduzione dei livelli sierici di acidi grassi liberi (substrato per la gluconeogenesi); tale azione sembra essere mediata dall'attivazione, all'interno degli epatociti, della proteina chinasi attivata dall'AMP (AMPK), la quale determina una fosforilazione inibitoria dell'acetil-CoA carbossilasi, che blocca la lipogenesi. A differenza di altre classi di farmaci antidiabetici, la metformina determina una riduzione dell'assunzione di cibo e una tendenza alla riduzione del peso corporeo. Nel complesso, tali effetti permettono una lieve riduzione delle concentrazioni sieriche di insulina.

Di recente sono stati proposti nuovi meccanismi d'azione della metformina. È stato, infatti, osservato che nelle cavie essa è in grado di inibire la gluconeogenesi epatica indipendentemente dalla via dell'AMPK, attraverso una riduzione del livello energetico epatico [10]. È stato, inoltre, proposto un meccanismo d'azione basato sull'inibizione degli effetti del glucagone: a livello epatocitario essa inibirebbe l'adenilato ciclasi, riducendo i livelli di AMP ciclico (cAMP) e l'attività delle proteine chinasi A (PKA), determinando così una soppressione della trasduzione del segnale del glucagone, con conseguente riduzione del rilascio di glucosio da parte degli epatociti [11].

Un ulteriore potenziale effetto positivo della metformina, particolarmente studiato nel corso dell'ultima decade, sembra essere la sua capacità di ridurre l'incidenza di tumori maligni mediata dalla proteina di Peutz-Jeghers (LKB1), che ha un'azione oncosoppressiva: la LKB1 è in grado di regolare l'AMPK, la cui attivazione potrebbe determinare un'inibizione della crescita cellulare.

## Farmacocinetica

La metformina, a valori fisiologici di pH, esiste per la maggior parte come specie cationica idrofilica. La costante di dissociazione acida (pKa) di 11.5 le permette di essere una base forte, per cui si dissocia in misura quasi completa nel sangue. È una molecola scarsamente liposolubile, per cui la sua diffusione passiva attraverso le membrane cellulari è molto scarsa [12].

Dopo l'assunzione di una singola dose orale, il picco di concentrazione plasmatica della metformina si raggiunge dopo circa 3 ore, con valori tra 1 mg/l (dose di 0.5 g) e 3 mg/l (dose di 1.5 g). L'emivita plasmatica è di circa 6.5 ore ma non esprime adeguatamente l'eliminazione del farmaco, in quanto il decorso delle concentrazioni plasmatiche di metformina segue un pattern multifasico. Infatti, sebbene la concentrazione plasmatica si riduca rapidamente, l'escrezione urinaria prosegue per un periodo più lungo, determinando un'emivita terminale di circa 20 ore; questa caratteristica è dovuta all'ingresso della metformina all'interno degli eritrociti, dai quali viene eliminata nello stesso lasso di tempo.

La metformina ha un assorbimento gastrointestinale variabile ed una biodisponibilità del 16-55%. L'assorbimento della metformina si verifica principalmente nella parte superiore dell'intestino. Il farmaco ha un legame trascurabile con le proteine plasmatiche ed un volume di distribuzione che varia da 63 a 276 L. L'emivita di eliminazione della metformina nei pazienti che assumono più dosi giornaliere ed hanno una buona funzione renale è di circa cinque ore. Dopo 6-10 ore dall'assunzione del farmaco, indipendentemente dalla dose assunta, l'assorbimento termina. Questo intervallo di tempo corrisponde al tempo di transito dallo stomaco e intestino tenue, sede precipua del suo assorbimento [13] (full text).

Il trasporto della metformina attraverso le membrane cellulari, data la sua scarsa liposolubilità, è reso possibile da vari tipi di proteine transmembrana. A livello gastroenterico

il trasportatore principale, localizzato a livello del polo luminale degli enterociti, sembra essere il Plasma membrane Monoamine Transporter (PMAT), insieme all'Organic Cation Transporter di tipo 3 (OCT3), mentre al polo basale si trova l'OCT1, che rilascia la molecola nel sangue. Nel fegato, OCT 1 e OCT3 permettono sia ingresso che fuoriuscita della metformina dagli epatociti, dove esplica la sua azione inibitoria nei confronti della gluconeogenesi epatica. A livello renale, in particolare nel tubulo prossimale, l'OCT2 permette il passaggio della molecola all'interno dei tubulociti, mentre nel polo luminale i trasportatori deputati alla sua eliminazione nelle urine sono l'OCT1, il Multidrug And Toxin Extrusion transporter di tipo 1 (MATE1) e di tipo 2K (MATE2K) [12].

A livello plasmatico la metformina non si lega all'albumina o ad altre proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione effettivo durante somministrazioni orali multiple è di circa 300l; ciò significa che la metformina si distribuisce ampiamente nei vari tessuti ed organi, grazie alla distribuzione praticamente ubiquitaria dei già citati trasportatori [12]. In studi su cavie, le concentrazioni più alte sono state riscontrate a livello di reni, surreni, pancreas e fegato, e quote meno importanti in milza, muscoli e polmoni [14].

L'eliminazione del farmaco avviene principalmente a livello renale tramite trasportatori localizzati nel tubulo prossimale. Per tale motivo la concentrazione plasmatica della metformina aumenta nel corso dell'insufficienza renale cronica. A livello urinario non sono stati rinvenuti metaboliti della metformina ma esclusivamente farmaco immodificato [15]. Dopo assunzione di una singola dose di metformina, a livello fecale è possibile ritrovare il 20-30% del farmaco immodificato non assorbito; al contrario, dopo iniezione endovenosa, non è possibile dosare farmaco nelle feci, per cui non c'è una significativa escrezione biliare o gastroenterica. Tuttavia, da alcuni dati non si può escludere che piccole quantità di metformina possano essere metabolizzate ed escrete attraverso altre vie [12].

La clearance renale della metformina è molto alta, con una media di 129–507 ml/min in soggetti con normale funzione renale. Ciò è dovuto principalmente a tre fattori:

1. la metformina viene facilmente filtrata a livello glomerulare perché di piccole dimensioni e non legata ad albumina o altre proteine plasmatiche;
2. viene sottoposta a secrezione tubulare attiva, specialmente a livello del tubulo prossimale, grazie alla presenza dei trasportatori già citati;
3. la sua scarsa liposolubilità ne ostacola il riassorbimento passivo.

## Reazioni avverse

Gli effetti collaterali più frequenti riguardano l'apparato gastroenterico, in particolare nausea, disgeusia (sapore metallico), lieve riduzione dell'appetito e diarrea. Questi sintomi sono in genere lievi e scompaiono dopo i primi giorni di terapia; se necessario, la riduzione posologica determina quasi sempre la pronta regressione dei sintomi (raramente si deve ricorrere alla sospensione) (9). Nel 30% circa dei pazienti si può avere una riduzione dell'assorbimento ileale della vitamina B12, ma raramente esso ha un significato clinico. L'insorgenza di una neuropatia periferica in un diabetico in terapia con metformina potrebbe essere una manifestazione di deficit di vitamina B12, anche precedente la comparsa di anemia megaloblastica [16].

La reazione avversa più temuta è l'acidosi lattica.

## Acidosi lattica associata a metformina

La metformina può determinare l'insorgenza di acidosi lattica mediante l'inibizione della catena respiratoria mitocondriale, causando un blocco della glicolisi aerobia e un incremento della glicolisi anaerobia, con accumulo di acido lattico. Tale situazione si verifica in particolare in presenza di condizioni cliniche che già predispongono all'insorgenza di acidosi lattica, cioè quelle in cui si ha un aumentato rischio di ipoperfusione ed ipossiemia: disidratazione, sepsi, scompenso cardiaco acuto, insufficienza respiratoria acuta, insufficienza renale acuta o acuta su cronica. Inoltre, in caso di insufficienza epatica severa la conversione del lattato in piruvato si riduce, il che costituisce un ulteriore fattore di rischio per acidosi lattica. Tutte queste condizioni costituiscono controindicazioni all'utilizzo della metformina [17]. In pazienti privi di comorbilità all'anamnesi, l'acidosi lattica viene giustificata spesso da una disidratazione (causata, ad esempio, da febbre, vomito, diarrea, eccesso di diuretici) cui conseguono sia un'insufficienza renale acuta che un'ipoperfusione epatica: l'effetto finale sarà un accumulo di metformina e di lattati [18]. L'incidenza di acidosi lattica associata a metformina è stata oggetto di vari studi, risultando compresa tra 3 e 10 casi per 100.000 pazienti/anno [19]. Un'ampia review sistematica di 347 trial randomizzati e studi di coorte prospettici (per un totale di 70.490 pazienti/anno in terapia con metformina e 55.451 nel gruppo di confronto con altre terapie antidiabetiche) ha riscontrato un'incidenza di acidosi lattica di 4,3 casi per 100.000 pazienti/anno nel gruppo-metformina e di 5,4 nel secondo gruppo, concludendo che non vi era evidenza di un rischio aumentato della metformina nei confronti di altre terapie antidiabetiche [20]. Risulta dunque chiaro, come esplicitato in una recente Consensus Conference dell'American Diabetes Association, che «malgrado i timori passati e i casi clinici pubblicati, i dati attuali indicano che il rischio generale di acidosi lattica associata a metformina è basso» [21].

## Fenformina vs metformina

La fenformina, biguanide entrata in commercio prima della metformina, nel 1977 era stata ritirata dal commercio da parte dell'FDA proprio a causa del rischio aumentato di acidosi lattica. L'incidenza riportata di tale complicanza nei pazienti in trattamento con fenformina veniva stimata in 40-64 casi per 100.000 pazienti/anno [22]. La fenformina, tuttavia, differisce sostanzialmente dalla metformina per una serie di caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Si tratta di una molecola lipofila, con un'alta affinità per le membrane mitocondriali e un potente effetto inibitorio sulla catena respiratoria mitocondriale; viene metabolizzata a livello epatico e ha una lenta eliminazione renale, con un'emivita di 7-15 h; aumenta il rilascio muscolare di lattati ed inibisce la loro ossidazione, favorendone l'accumulo. La metformina, approvata negli USA nel 1994, presenta caratteristiche differenti: idrofilia, bassa affinità per le membrane mitocondriali (e dunque minor inibizione della catena respiratoria), emivita minore (fino a 6,5 h), eliminazione totalmente renale e nessuna azione sui lattati muscolari e sull'ossidazione dei lattati (19).

## Diagnosi di acidosi lattica associata a metformina

Per porre diagnosi certa di acidosi lattica associata a metformina è necessaria la contemporanea presenza dei tre seguenti criteri:

- (a) pH arterioso <7,35;
- (b) lattati plasmatici >5 mmol/l;
- (c) concentrazione plasmatica di metformina dosabile.



Fin dal 1995, la casa farmaceutica Merck Saroni (Lione, Francia), depositaria della licenza per la metformina, ha raccolto in un database di farmacovigilanza tutte le segnalazioni di reazioni avverse da metformina. Nel periodo compreso dal 1995 al 2010 sono state effettuate 869 segnalazioni di “acidosi lattica associata a metformina” provenienti da 32 nazioni. Tra queste segnalazioni, i criteri per il pH, la lattatemia e la concentrazione di metformina erano soddisfatti rispettivamente nel 51, 53 e 14% dei casi; solamente nel 10% dei casi erano, in fine, soddisfatti tutti e tre i criteri. Questi dati suggeriscono come il ruolo della metformina nell’acidosi lattica sia stato spesso valutato in maniera metodologicamente non corretta portando ad una bassa qualità delle segnalazioni e ad una sovrastima di tale evento avverso [23].

## Livelli di metformina nei pazienti nefropatici

I livelli sierici di metformina sono inversamente correlati al filtrato glomerulare [24]. Tuttavia, è stato evidenziato come, assumendo una biodisponibilità del 60%, la concentrazione plasmatica del farmaco risulti essere inferiore a quella necessaria per la comparsa di acidosi lattica fino a valori di GFR pari a 15 ml/min [25]. In tale studio, il livello predetto di metformina sierica per un dosaggio di 2000 mg/die con un GFR di 10 ml/min risultava essere di 17,6 mg/l, ben al di sotto del valore-soglia di 40 mg/l a partire dal quale iniziano a manifestarsi gli effetti sulla concentrazione di lattati sierici e sul pH [26].

## Rischi e benefici della terapia con metformina

La mortalità riportata in corso di acidosi lattica è del 40-60% (12) [27] [28]. Tuttavia, in considerazione della bassa incidenza di tale complicanza, il numero assoluto di morti è basso se confrontato con quello associato alla presenza di ipoglicemia severa. La mortalità correlata alla metformina nella popolazione generale (3/100.000 pazienti/anno) risulta essere inferiore di almeno 10 volte rispetto alla mortalità legata all’ipoglicemia severa indotta da sulfoniluree (43/100.000 pazienti/anno) o insulina (77/100.000 pazienti/anno) [29] e tale vantaggio si conferma anche in pazienti con IRC [30] (full text). Sono ben documentati anche i benefici della metformina sull’apparato cardiovascolare. In uno studio prospettico eseguito su una popolazione di 15.733 individui, la prevalenza di malattie cardiovascolari nei pazienti in terapia con metformina era inferiore rispetto alle altre terapie antidiabetiche, anche nei pazienti con GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [31]. In altri studi, i pazienti in terapia con metformina avevano una mortalità per tutte le cause di gran lunga inferiore rispetto ai pazienti in terapia con insulina o ai pazienti con ipoglicemizzanti orali [32] (full text) [33]. È stato, infine, stimato che la metformina è responsabile di 2.000 vite salvate per 100.000 pazienti/anno, numero ampiamente superiore alla mortalità da acidosi lattica (25). In una review sistematica, Bennet et al. supportava l’uso della metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 ma indica che gli articoli analizzati non consentivano di valutare con sufficiente potere quale fosse il farmaco con un miglior effetto benefico sulla riduzione della progressione della nefropatia [34]. Inoltre, alcune classi di farmaci antidiabetici (sulfoniluree e tiazolidinedioni) sembrano provocare una maggiore incidenza di complicanze (ipoglicemie e fratture). Hung et al. ha riportato come, rispetto alla metformina, il trattamento del paziente diabetico con sulfoniluree è associato ad un aumentato rischio di mortalità. Nello studio ADOPT [35] (full text) è stato riportato che il trattamento con rosiglitazone sarebbe associato ad una minor incidenza di fallimento e ad una maggiore efficacia a lungo termine rispetto alla metformina. Ulteriori studi sono necessari per confermare questo dato. Recentemente è stata posta l’attenzione su una nuova classe di farmaci antidiabetici orali, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 con

potenziali effetti benefici sulla progressione dell'insufficienza renale cronica [36]. Sono in corso trials clinici per confermare clinicamente questa ipotesi [37] (full text) [38] (full text).

## Gestione della terapia con metformina nel paziente nefropatico

Le attuali raccomandazioni dell'American Diabetes Association e dell'International Diabetes Federation indicano la metformina come farmaco di prima scelta per il trattamento dei pazienti diabetici [37] (full text). Diverse società scientifiche nelle proprie linee guida e vari autori nei loro lavori scientifici hanno proposto delle modalità per gestire la terapia con metformina in presenza di insufficienza renale cronica e di condizioni che aumentino il rischio di insufficienza renale acuta (specialmente in caso di somministrazione di mezzo di contrasto). La metformina andrebbe sospesa in presenza di disidratazione per l'aumento del rischio di insufficienza renale acuta, come diarrea, vomito e febbre [30] (full text). Alcuni autori hanno proposto un utilizzo della metformina anche nella IRC con valori di GFR molto bassi ( $>10$  ml/min) e in corso di dialisi, apportando opportuni aggiustamenti posologici e con controlli regolari della lattatemia [25]. Tuttavia, la maggior parte delle Linee Guida sono più caute e impongono la sospensione del farmaco in caso di IRC severa.

La U.S. Food and Drug Administration nella scheda tecnica del farmaco riporta come controindicazione valori di creatininemia  $\geq 1.5$  mg/dl nell'uomo e  $\geq 1.4$  mg/dl nella donna (17). L'American Diabetes Association (ADA), nell'ultima edizione degli Standards of Medical Care in Diabetes, d'accordo con le linee guida di molti Paesi, stabilisce un uso della metformina senza particolari limitazioni in presenza di un GFR  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, una riduzione (fino a un massimo di 1000 mg/die) con un GFR tra 30 e 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, e la sospensione con un GFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rischio aumentato di acidosi lattica (sepsi, ipotensione, ipossia) e alto rischio di IRA (compresa la somministrazione di mezzo di contrasto iodato in pazienti con un GFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Senza dubbio, un tale programma di trattamento non può essere attuato senza un monitoraggio clinico, una chiara comunicazione con il paziente riguardante i rischi e i benefici della terapia e la piena compliance del paziente stesso al monitoraggio frequente. La somministrazione di metformina dovrebbe essere valutata con molta attenzione in pazienti con aderenza non ottimale alle istruzioni del medico e nei casi in cui la presenza di comorbidità possano rendere instabile (e di conseguenza poco prevedibile) l'avanzamento dello stato di malattia renale cronica [39]. Una review di UpToDate sulla terapia antidiabetica nel paziente nefropatico conferma la raccomandazione di non utilizzare la metformina nei pazienti con GFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Gli ipoglicemizzanti orali consigliati nell'IRC non in fase dialitica sono le sulfoniluree a breve durata d'azione (p.e. la glipizide alla dose di 2.5-10 mg/die) e la repaglinide (iniziando con 0.5 mg/die). La glipizide è indicata anche in caso di emodialisi e dialisi peritoneale, anche se in caso di sovradosaggio l'emodialisi non è molto efficace nella rimozione della molecola a causa del suo forte legame coll'albumina. L'insulina è indicata in qualsiasi stadio di IRC e in corso di trattamento dialitico con opportuni aggiustamenti posologici in presenza di un GFR  $<50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [40]. Le linee guida della European Society of Urogenital Radiology (ESUR) sull'utilizzo di mezzo di contrasto iodato affermano che per un GFR  $>60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> è possibile continuare ad assumere metformina regolarmente; nei pazienti con GFR 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, se sottoposti a contrasto endovena, valgono le considerazioni dei primi stadi, mentre in caso di somministrazione di contrasto endovena in pazienti con GFR  $<45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, o di contrasto intraarterioso in pazienti con GFR



30-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, è raccomandata la sospensione temporanea da 48 ore prima a 48 ore dopo tale somministrazione. Nei pazienti con GFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o con una malattia intercorrente che causa una riduzione della funzionalità epatica o ipossia, la metformina è controindicata e il mezzo di contrasto dovrebbe essere evitato. Se lo studio con contrasto iodato viene eseguito in regime di emergenza, si dovrebbe sospendere la metformina dal momento della somministrazione del contrasto, e valutare il suo reinserimento 48 ore dopo solo in assenza di alterazioni renali [41].

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla somministrazione di contrasto iodato in corso di coronarografia raccomandano, in caso di deterioramento della funzione renale e contemporanea terapia con metformina, di sospendere il farmaco per 48 ore o comunque fino alla ripresa della funzione renale (Classe I, Livello C); in ogni caso, in tutti i pazienti in terapia con metformina, la funzione renale dovrebbe essere monitorata attentamente dopo la procedura (Classe I, Livello C) [42] (full text).

## Bibliografia

- [1] Restor G. Il diabete mellito. Fisiopatologia, clinica e terapia. Piccin 1991; ISBN 978-88-299-0915-5
- [2] Ahmed AM History of diabetes mellitus. Saudi medical journal 2002 Apr;23(4):373-8
- [3] Simonnet H, Tanret G. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galegine. Parigi: Bulletin de la Société de Chimie Biologique 1927
- [4] Bologna E. Associazione Amec. [Online] [Riportato: 23 Maggio 2015]
- [5] Harrigan RA, Nathan MS, Beattie P et al. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. Annals of emergency medicine 2001 Jul;38(1):68-78
- [6] Scarpello JH, Howlett HC Metformin therapy and clinical uses. Diabetes & vascular disease research 2008 Sep;5(3):157-67
- [7] Standard of Medical Care in Diabetes - ADA 2015
- [8] Bailey CJ Diabetes: insulin plus metformin for T2DM--are there benefits? Nature reviews. Endocrinology 2012 Jun 26;8(8):449-50
- [9] Bailey CJ, Turner RC Metformin. The New England journal of medicine 1996 Feb 29;334(9):574-9
- [10] Foretz M, Hébrard S, Leclerc J et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. The Journal of clinical investigation 2010 Jul;120(7):2355-69
- [11] Miller RA, Chu Q, Xie J et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. Nature 2013 Feb 14;494(7436):256-60
- [12] Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. Clinical pharmacokinetics 2011 Feb;50(2):81-98
- [13] Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. British journal of clinical pharmacology 1981 Aug;12(2):235-46 (full text)
- [14] Beckmann R [Absorption, distribution in the organism and elimination of metformin]. Diabetologia 1969 Oct;5(5):318-24
- [15] Pentikäinen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A et al. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. European journal of clinical pharmacology 1979 Sep;16(3):195-202
- [16] Nicholson W, Bolen S, Witkop CT et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstetrics and gynecology 2009 Jan;113(1):193-205
- [17] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2000/20357S019\\_Glucophage\\_prntbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/20357S019_Glucophage_prntbl.pdf)
- [18] Scheen AJ Metformin and lactic acidosis. Acta clinica Belgica 2011 Sep-Oct;66(5):329-31
- [19] Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75
- [20] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2010 Apr 14;(4):CD002967
- [21] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2014 Oct;64(4):510-33
- [22] DeFronzo RA Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Annals of internal medicine 1999 Aug 17;131(4):281-303
- [23] Kajbaf F, Lalau JD The criteria for metformin-associated lactic acidosis: the quality of reporting in a large pharmacovigilance database. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2013 Mar;30(3):345-8
- [24] Frid A, Sterner GN, Löndahl M et al. Novel assay of metformin levels in patients with type 2 diabetes and varying levels of renal function: clinical recommendations. Diabetes care 2010 Jun;33(6):1291-3

- [25] Adam WR, O'Brien RC Comment on 'A justification for less restrictive guidelines on the use of metformin in stable chronic renal failure'. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2015 Nov;32(11):1528
- [26] Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z et al. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Annals of emergency medicine* 2009 Dec;54(6):818-23
- [27] Howlett HC, Bailey CJ A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug safety* 1999 Jun;20(6):489-503
- [28] Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM et al. The Role of Metformin in Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA): Case Series and Formulation of a Model of Pathogenesis. *Drug safety* 2013 Sep;36(9):733-46
- [29] Herrington WG, Levy JB Metformin: effective and safe in renal disease? *International urology and nephrology* 2008;40(2):411-7
- [30] Zanchi A, Lehmann R, Philippe J et al. Antidiabetic drugs and kidney disease--recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss medical weekly* 2012 Sep 13;142:w13629 (full text)
- [31] Solini A, Penno G, Bonora E et al. Age, renal dysfunction, cardiovascular disease, and antihyperglycemic treatment in type 2 diabetes mellitus: findings from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events Italian Multicenter Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013 Aug;61(8):1253-61
- [32] Ekström N, Schiöler L, Svensson AM et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ open* 2012;2(4) (full text)
- [33] Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Archives of internal medicine* 2010 Nov 22;170(21):1892-9
- [34] Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine* 2011 May 3;154(9):602-13
- [35] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine* 2006 Dec 7;355(23):2427-43 (full text)
- [36] Insalaco M, Zanolli L, Rastelli S et al. [Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors in CKD]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 2015 Jul-Aug;32(4)
- [37] Hung AM, Roumie CL, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of incident oral antidiabetic drugs on kidney function. *Kidney international* 2012 Apr;81(7):698-706 (full text)
- [38] Nye HJ, Herrington WG Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron. Clinical practice* 2011;118(4):c380-3 (full text)
- [39] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE et al. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes care* 2011 Jun;34(6):1431-7
- [40] McCulloch DK et al. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. Topic last updated: Jan 12, 2015
- [41] Thomsen HS, Morcos SK Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *The British journal of radiology* 2003 Aug;76(908):513-8
- [42] Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal* 2013 Oct;34(39):3035-87 (full text)