

## TRATTAMENTO CON METFORMINA NEI PAZIENTI CON DMT<sub>2</sub> E MALATTIA RENALE CRONICA MODERATA-SEVERA

Responsabile Editoriale  
Renato Cozzi

Dopo oltre 60 anni, almeno in Europa, dall'ingresso nell'armamentario terapeutico del diabetologo, la metformina ancora oggi continua a essere a pieno titolo la terapia di prima scelta tra i farmaci per il trattamento del diabete mellito tipo 2 (DMT<sub>2</sub>), quando ben tollerata e non controindicata.

Malgrado anni di studio che non mostravano alcun aumento del rischio di acidosi lattica quando il farmaco veniva utilizzato in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) lieve-moderata, le linee guida ne vietavano l'uso una volta che la creatinina sierica raggiungeva 1.5 mg/dL negli uomini e 1.4 mg/dL nelle donne, in tal modo privando un notevole numero di pazienti di questo farmaco sicuro ed efficace.

Dal 2016 la FDA è diventata più permissiva, dando indicazioni sull'utilizzo del farmaco nei pazienti con DMT<sub>2</sub> e IRC in relazione ai valori di velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR):

- > 60 mL/min: utilizzo libero;
- 30-59 mL/min: riduzione del dosaggio;
- < 30 mL/min: divieto.

Sono stati appena pubblicati i risultati di uno **studio in aperto**, condotto presso un singolo centro, disegnato per testare la sicurezza della metformina nei pazienti con DMT<sub>2</sub> e IRC (1). Sono state condotte tre differenti analisi.

1. **Primo obiettivo: identificare la dose ottimale di metformina**, dosandone le concentrazioni ematiche per una settimana dopo ciascun incremento di dose, nei pazienti con IRC di stadio 1-5. La dose ottimale di metformina per i pazienti con IRC è risultata:

- stadio 3A (eGFR 45-59): 1500 mg (500 mg la mattina e 1000 mg la sera);
- stadio 3B (eGFR 30-44): 1000 mg (500 mg la mattina e 500 mg la sera);
- stadio 4 (eGFR 15-29): 500 mg/die.

2. **Secondo obiettivo:** valutare se, monitorando mensilmente le concentrazioni ematiche di metformina, acido lattico e HbA<sub>1c</sub>, tali dosi di metformina permangono ottimali a distanza di **4 mesi** di terapia. **Le concentrazioni di metformina sono rimaste stabili** senza superare il limite di sicurezza di 5.0 mg/L; l'iperlattatemia (> 5 mmol/L) era assente (tranne che in un paziente con infarto del miocardio) e non ci sono state modificazioni dei livelli di HbA<sub>1c</sub>.

3. **Terzo obiettivo:** valutare i parametri farmacocinetici dopo la somministrazione di una singola dose di metformina in ciascuno dei tre stadi di IRC, 3A, 3B e 4. Non sono state osservate differenze significative nei parametri farmacocinetici tra i diversi stadi di malattia.

Inoltre, gli autori sottolineano che **nei pazienti con IRC in stadio 3 bisogna valutare l'eGRF ogni 6 mesi** e bisogna sospendere la metformina nei pazienti con danno renale acuto.

Infine, poiché le elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco possono associarsi a iperlattatemia, **nei pazienti fragili bisogna valutare il lattato:**

- se le concentrazioni sono > 5 mmol/L, bisogna **sospendere la somministrazione di metformina**;
- nei pazienti con livelli > 2.5 mmol/L, la misurazione deve essere ripetuta dopo poco tempo e la somministrazione di metformina deve essere interrotta dopo due misurazioni consecutive > 2.5 mmol/L.

Nel complesso, tali risultati supportano quanto indicato nelle recenti linee guida sull'utilizzo della metformina nei pazienti con DMT<sub>2</sub> e IRC.

### Bibliografia

1. Lalau JD, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* [2018, 41: 547-53](https://doi.org/10.2337/180001).

