

UTILIZZO DI METFORMINA E ACIDOSI LATTICA IN DIFFERENTI STADI DI FUNZIONALITÀ RENALE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La metformina, farmaco di prima scelta per la cura del diabete mellito tipo 2 (DM2), è ancora poco utilizzata nei pazienti con malattia renale cronica, per il timore del rischio di acidosi lattica, condizione rara ma potenzialmente fatale.

I dati della letteratura circa l'associazione tra metformina e acidosi lattica in pazienti con malattia renale cronica sono pochi e contrastanti. Sebbene revisioni sistematiche e studi di coorte non abbiano trovato un'associazione significativa, molti di questi studi escludevano pazienti con malattia renale cronica e altri riportavano solamente analisi di sottogruppi di pazienti con riduzione del filtrato glomerulare (eGFR) (1).

Recentemente Lazarus et al (2) hanno analizzato i dati di due ampie coorti di pazienti per valutare l'associazione tra metformina e ospedalizzazioni per acidosi.

La **coorte primaria** comprendeva **75413 partecipanti** (età media 60.2 anni, 51% femmine) con diagnosi di DM2 e con almeno una valutazione della creatinina, da gennaio 2004 a gennaio 2017. I dati sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche del servizio sanitario Geisenger della Pennsylvania. Il 45% (n = 34095) dei pazienti ha ricevuto metformina al basale e il 18% (n = 13781) durante il *follow-up*. All'arruolamento 14662 pazienti avevano eGFR < 60 mL/min/1.73 m² e 1765 < 30 mL/min/1.73 m². Sono stati esclusi dall'analisi pazienti con dati mancanti di creatinina e con eGFR < 15 mL/min/1.73 m². Altre variabili considerate comprendevano: età, sesso, etnia, fumo, BMI, bicarbonati sierici, HbA1c, malattie cardio-vascolari, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, farmaci concomitanti (tra i quali altri ipoglicemizzanti orali e insulina).

Le caratteristiche basali dei partecipanti sono state confrontate per stadio di eGFR. **L'esito primario era l'ospedalizzazione per acidosi**, definita con codice ICD-9-CM 276.2, che non è specifico per acidosi lattica, ma esclude la cheto-acidosi diabetica.

Stadio	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
G1	≥ 90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	< 15 o dialisi

Durante un **follow-up mediano di 5.7 anni**, si sono verificati 2335 ricoveri ospedalieri per acidosi.

In confronto con altre terapie ipoglicemizzanti, la **metformina non si associava ad aumentata incidenza di acidosi** (HR 0.98, IC95% 0.89-1.08), né nei pazienti con eGFR compreso fra 45 e 59 mL/min/1.73 m² (HR 1.16, IC95% 0.95-1.41), né in quelli con eGFR compreso fra 30 e 44 mL/min/1.73 m² (HR 1.09, IC95 0.83-1.44).

Tuttavia, si è riscontrato un **aumento statisticamente significativo dell'incidenza di acidosi negli utilizzatori di metformina con eGFR < 30 mL/min/1.73 m²** (HR 2.07, IC95% 1.33-3.22). I risultati non sono cambiati dopo aggiustamento per l'uso concomitante di altri farmaci: diuretici, inibitori del sistema renina-angiotensina, statine, anti-infiammatori non steroidei, insulina e altri ipoglicemizzanti.

In entrambe le categorie, utilizzatori e non utilizzatori di metformina, **valori più bassi di eGFR di per sé si associavano ad aumentato rischio di acidosi**. L'incidenza (eventi per 1000 persone/anno) aumentava da 4 per eGFR da 60 a 89 mL/min/1.73 m², a 7 per eGFR da 45 a 59 mL/min/1.73 m², a 10 per eGFR da 30 a 44 mL/min/1.73 m², a 24 per eGFR < 30 mL/min/1.73 m².

Anche nella "*propensity-score matched analyses*" la metformina si associava ad aumentato rischio di acidosi rispetto ad altri ipoglicemizzanti solo nel gruppo di pazienti con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² (HR 1.46, IC95% 0.86-2.48), seppure in maniera non statisticamente significativa.



Elena Tortato (e.tortato@asl11.marche.it)
UOSD Diabetologia, ASUR Marche AV4 Fermo

Lo studio è stato poi replicato, utilizzando un'altra ampia **coorte** di pazienti con DM2, provenienti dai dati di 350 sistemi sanitari privati. Gli autori hanno confrontato l'incidenza di ospedalizzazione per acidosi, dal 2010 al 2015, tra **67578 nuovi utilizzatori di metformina e 14439 nuovi utilizzatori di sulfanilurea**. Il *follow-up* medio di utilizzo è stato di 12 mesi per metformina e 11.5 per sulfanilurea. **L'incidenza di acidosi** (eventi per 1000 persone-anno) è stata di **2.7 nel gruppo metformina vs 5 nel gruppo sulfanilurea**. Anche in questa coorte non si è osservata nessuna differenza significativa di incidenza di acidosi nei due gruppi in pazienti con eGFR > 30 mL/min/1.73 m², ma si è riconfermato l'aumento del rischio di acidosi nei pazienti con eGFR < 30 mL/min/1.73 m², anche se non statisticamente significativo (HR 1.83, IC95% 0.57-5.88, p = 0.49).

I dati di questo ampio studio, pur con le limitazioni di uno studio osservazionale, se da una parte rafforzano le recenti raccomandazioni delle agenzie regolatorie e delle società scientifiche, che controindicano l'utilizzo della metformina in tutti i pazienti con eGFR < 30 mL/min/1.73 m² e non raccomandano di iniziare la terapia nei pazienti con eGFR < 45 mL/min/1.73 m², dall'altra confermano i dati sulla **sicurezza della metformina nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata**.

La metformina può, quindi, essere considerata una **valida opzione terapeutica per la cura del DM2 anche in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, per basso costo, efficacia, profilo di sicurezza e possibili benefici cardio-vascolari**. Non bisogna dimenticare, tuttavia, che questa scelta implica che siano **attentamente considerati tutti i fattori di rischio di peggioramento della funzione renale**, soprattutto nei pazienti anziani, e che tutti i pazienti siano informati sulla necessità di sospendere la terapia con metformina nei casi a rischio di insufficienza renale acuta, come diarrea, febbre, disidratazione o per esami diagnostici che richiedono l'utilizzo di mezzi di contrasto.

Bibliografia

1. Salpeter SR, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev [2010: CD002967](#).
2. Lazarus B, et al. Association of metformin use with risk of lactic acidosis across the range of kidney function. A community-based cohort study. JAMA Intern Med [2018, 178: 903-10](#).