

## METFORMINA: NON SOLO NEL DIABETE

La metformina è una biguanide che inibisce la produzione epatica di glucosio e riduce l'insulino-resistenza (1). È da molti anni considerata, unitamente alle correzioni dello stile di vita, la prima opzione terapeutica nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (DM2), ma viene utilizzata nella pratica clinica anche in situazioni di pre-diabete (alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza ai carboidrati), obesità, insulino-resistenza, sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). In questi casi il paziente deve essere correttamente informato del fatto che il farmaco viene usato "off-label" (avendo allo stato attuale l'indicazione in scheda tecnica solo per il DM2). Il modulo da usare può essere facilmente reperibile al seguente [link](#). La somministrazione *off-label* richiede ovviamente un attento giudizio in merito a rischi e benefici per ogni singolo paziente.

### Effetti pleiotropici della metformina

L'impiego clinico del farmaco è stato associato ad altri effetti benefici.

I risultati di una recente metanalisi indicano come la metformina possa avere un **effetto protettivo indipendente nei confronti del cancro** per le persone affette da DM2, effetto che appare essere mediato in parte da vari meccanismi di azione, tra cui attivazione di AMP-chinasi, riduzione dei livelli circolanti di insulina e attivazione del sistema immunitario (2).

Sicuramente il **calo ponderale** gioca da questo punto di vista un ruolo importante (essendo l'obesità un importante fattore di rischio per lo sviluppo di tumori). La riduzione del peso corporeo ottenuto grazie al farmaco potrebbe in parte essere indipendente dai noti meccanismi di riduzione dell'insulino-resistenza e gluconeogenesi epatica; tali effetti potrebbero anche essere legati a meccanismi di regolazione del senso dell'appetito. Inoltre, gli effetti benefici ottenuti nei pazienti obesi si osservano anche nel lungo termine. In certi casi la metformina è stata usata pertanto come arma di prevenzione dell'incremento ponderale (come nel caso di pazienti psichiatriche in trattamento o in caso di utilizzo della stessa in associazione a insulina, in prevenzione del possibile incremento ponderale legato alla terapia insulinica) (3).

È stato suggerito l'utilizzo della metformina anche nella **steato-epatite non alcolica**; tali effetti però non sono stati ancora sufficientemente documentati (4).

La metformina fa parte anche dei cardini del trattamento della **PCOS**, che causa importanti effetti sulla salute della donna, di tipo estetico, metabolico e riproduttivo. L'uso della metformina andrebbe considerato soprattutto in donne con PCOS e BMI > 30. In una recente meta-analisi il ruolo della metformina è stato valutato in un gruppo di donne obese affette da PCOS evidenziando buoni risultati clinici, tra cui riduzione della circonferenza vita e del BMI (5). Nelle donne in età fertile occorre considerare la possibilità di indurre una gravidanza, informandone la paziente all'atto della firma del consenso. Va sottolineato che il farmaco, qualora usato per indurre l'ovulazione nelle donne con PCOS, in gravidanza va comunque sospeso (6).

Tra i vantaggi dell'utilizzo della metformina ci sono anche **benefici dal punto di vista cardio-vascolare (CV)**, anche se la recente introduzione di nuove categorie farmacologiche nel DM2, come gli inibitori SGLT-2 e gli analoghi GLP-1, ha spodestato in parte l'utilizzo della metformina come farmaco di prima scelta. Le evidenze cliniche suggeriscono infatti che SGLT-2 inibitori e GLP-1 agonisti dovrebbero essere raccomandati come trattamento di prima linea nei pazienti con DM2 e evidenza di malattia CV o rischio CV elevato/molto elevato (come soggetti con danno agli organi bersaglio o diversi fattori di rischio CV), sia che siano *naïve* al trattamento, sia che stiano già assumendo metformina. La metformina dovrebbe invece essere presa in considerazione nei pazienti sovrappeso con DM2 senza malattia CV e con rischio CV moderato.

Mentre i pazienti diabetici vengono suddivisi in 3 diverse categorie di rischio (moderato, elevato e molto elevato), la stratificazione del rischio non prevede al momento attuale uno *screening* e una stratificazione per malattia CV nella popolazione affetta da **pre-diabete** (7). In ogni caso i pazienti affetti da disordini della glicemia (sebbene non diabetici) dovrebbero comunque eseguire *screening* e trattamento dei fattori di rischio modificabili. Lo sviluppo di malattia CV è, infatti, un processo progressivo, che aumenta con l'aumentare dei valori glicemici. Il ruolo della metformina sul profilo CV è noto da anni, ma è stato valutato anche in studi recenti dove si è considerato un suo



potenziale ruolo nel ridurre l'incidenza di eventi CV maggiori o l'incidenza di coronaropatia, grazie a un eventuale effetto anti-aterogeno. L'effetto protettivo della molecola si potrebbe manifestare a livello di cellule endoteliali, lipidi circolanti e infiammazione sistemica. In un lavoro che analizzava i soggetti non diabetici ad alto rischio CV in terapia con statine non è però stato rilevato un vantaggio clinico: la metformina non ha avuto effetto sullo spessore medio-intimale e ha manifestato un effetto debole/nullo su diversi marcatori surrogati di malattia CV, probabilmente a causa dell'eterogeneità della casistica (8). Invece, lo studio prospettico multicentrico "Codyce" (9) in pazienti affetti da pre-diabete con angina stabile e stenosi coronarica non ostruttiva ha valutato gli effetti di almeno 6 mesi di trattamento con metformina sulla funzione endoteliale coronarica e sui principali eventi cardiaci avversi. Dopo 24 mesi di *follow-up*, nel gruppo trattato con metformina (oltre al miglioramento di glicemia, HbA1c e degli indici indiretti di flogosi) erano migliorati la disfunzione endoteliale e il rischio di eventi CV avversi (morte per eventi cardiaci, infarto del miocardio e scompenso cardiaco).

In **conclusione**, potremmo considerare un maggiore utilizzo della metformina soprattutto nelle situazioni di pre-diabete. Potrebbe poi essere ragionevole stratificare i pazienti a seconda della categoria di rischio, per decidere chi potrebbe avere maggiore necessità di trattamento, come donne con pregresso diabete gestazionale, persone obese o con valori di Hba1c tra 6 e 6.5%, in particolar modo se giovani e con minor rischio di insufficienza renale. Comunque, non bisogna mai dimenticare l'attenzione alla correzione dello stile di vita, che il paziente deve seguire in maniera costante con ausilio di personale qualificato.

#### Bibliografia

1. Corigliano G, et al. Il ruolo della metformina alla luce delle più recenti linee guida. JAMD [2020, 23: 61-6](#).
2. Zhang K, et al. Metformin and risk of cancer among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Prim Care Diabetes [2021, 15: 52-8](#).
3. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. Curr Obes Rep [2019, 8: 156-64](#).
4. Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology [2018, 67: 328-57](#).
5. Guan Y, et al. The effect of metformin on polycystic ovary syndrome in overweight women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol [2020, 2020: 5150684](#).
6. ADA. Standard of medical care in diabetes 2020. Diabetes Care [2020, 43 suppl 1](#).
7. Cosentino F, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J [2020, 41: 255-323](#).
8. Preiss D, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol [2014, 2: 116-24](#).
9. Sardu C, et al. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. Diabetes Care [2019, 42: 1946-55](#).