

METFORMINA: EFFETTI NON MEDIATI DALLA GLICEMIA E POTENZIALI NUOVE INDICAZIONI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La metformina è ben nota ai diabetologi per l'efficacia dimostrata da oltre 50 anni nel controllo del DMT2 ed è il farmaco più prescritto per il trattamento di questa diffusa patologia. Una recente revisione ne ha analizzato i numerosi aspetti farmacologici non correlati alla glicemia.

Lo studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* e altri studi retrospettivi più recenti hanno messo in luce la **riduzione del rischio cardiovascolare** (CV) nei pazienti diabetici trattati con metformina, con frequenza ridotta di infarto miocardico, *ictus*, fibrillazione atriale e mortalità complessiva. L'aggiunta di insulina a pazienti trattati con metformina ha invece dimostrato un incremento del tasso di eventi CV e mortalità. Il meccanismo con cui la metformina esercita questi effetti è verosimilmente indipendente dal controllo glicemico, dato che i valori glicemici nei pazienti trattati con sola metformina erano sovrapponibili a quelli dei trattati anche con insulina. Questi effetti positivi, anche se non del tutto chiariti, sono correlati alla riduzione dell'apporto calorico, con conseguente calo ponderale, miglioramento dei lipidi ematici e dei valori pressori.

Una serie di studi sull'utilizzo cronico del farmaco ne ha documentato la **capacità di ridurre il colesterolo totale e i trigliceridi**, oltre all'effetto positivo su colesterolo HDL e LDL in pazienti non diabetici.

Alcuni studi hanno anche evidenziato un **miglioramento della funzione endoteliale**, mediata dall'attivazione dell'AMP-chinasi, secondaria al miglioramento dell'azione insulinica.

Altri studi hanno evidenziato un **miglioramento dello stato protrombotico** nei pazienti diabetici in terapia con metformina.

Un effetto di **riduzione dei valori pressori** è stato osservato in pazienti ipertesi, ma non in soggetti con valori pressori normali. Questo effetto è stato attribuito a una riduzione nell'attività del sistema nervoso simpatico.

La metformina assorbita dal tratto gastrointestinale viene ritrovata interamente nelle urine e di conseguenza la funzionalità renale può influenzare in modo rilevante i livelli plasmatici di farmaco. Pertanto l'alterata funzionalità renale è una controindicazione all'uso di metformina, anche se l'insufficienza renale, spesso presente nel DMT2, è associata a elevato rischio CV. Il concetto diffuso che la metformina sia utilizzabile con sicurezza solo in presenza di normale funzionalità renale, è basato largamente sulle passate esperienze di acidosi lattica in corso di fenformina. Anche se la metformina può indurre **acidosi lattica**, nella maggior parte dei casi si tratta di una forma di acidosi lattica di tipo A (associata a metformina), tipicamente legata a ipossiemia, mentre raramente si tratta di acidosi lattica di tipo B (indotta da metformina, specie in caso di sovradosaggio del farmaco). In studi effettuati su ampie popolazioni di pazienti trattati con questo farmaco, non è stato osservato un aumentato rischio di acidosi lattica, probabilmente perché, a differenza della fenformina, la metformina è idrofila, non si lega in modo forte con i mitocondri e non viene metabolizzata nei tessuti. Pertanto vi è un forte razionale per l'espansione dell'uso della metformina in pazienti con insufficienza renale cronica grave, particolarmente se a elevato rischio CV.

In uno studio di pazienti inseriti nel Registro Svedese dei diabetici, la metformina è stata ben tollerata in pazienti con **insufficienza renale** stadio 3 e il suo uso è stato associato al 13% di riduzione della mortalità complessiva. Inoltre, in confronto alle sulfaniluree, l'uso della metformina è associato a un'apparente riduzione della prospettiva di peggioramento della funzionalità renale. L'uso selettivo della misurazione plasmatica della metformina e un attento monitoraggio della funzionalità renale potrebbero permettere l'uso maggiore di questo farmaco in pazienti con insufficienza renale stadio 3.

La prevalenza di **insufficienza cardiaca**, come quella del DMT2, aumenta con l'età e nella maggior parte dei casi i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono obesi o affetti da alterazioni del metabolismo glicidico. I pazienti affetti da DMT2 sono molto più a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca rispetto a quelli non diabetici. Molti studi hanno valutato le possibili correlazioni tra il rischio di insufficienza cardiaca e le terapie per DMT2. Uno studio retrospettivo ha dimostrato che l'introduzione dell'insulina è associata a un rischio più che raddoppiato di nuovi casi di insufficienza cardiaca. L'apparente rischio di insufficienza cardiaca associato all'uso dei tiazolidinedioni è stato attribuito al loro effetto sodio-ritentivo. In pazienti affetti da DMT2 trattati con metformina è stata osservata una riduzione di nuovi casi di insufficienza cardiaca e anche una riduzione di 1/3



Enrica Ciccarelli (enrica.ciccarelli@fastwebnet.it) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandifio@libero.it)

Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Vincenzo Novizio, Barbara Pirali, Agostino Specchio

della mortalità correlata. Questi effetti della metformina sono stati attribuiti a diversi fattori: diminuzione dell'apporto calorico con calo ponderale, con miglioramento dell'efficienza cardiaca, dell'insulino-sensibilità e dell'ossidazione degli acidi grassi miocardici, riduzione dell'attività del sistema nervoso simpatico.

Resta da chiarire quale sia il dosaggio massimale efficace sul piano CV: in un unico studio prospettico, randomizzato che ha dimostrato un'efficacia CV, la metformina è stata somministrata in 3 dosi frazionate con un dosaggio giornaliero di 2550 mg/die.

Bibliografia

1. Anabtawi A, Miles JM. Metformin: nonglycemic effects and potential novel indications. *Endocr Pract* [2016](#), **22**: 999-1007.