

## LA METFORMINA MIGLIORA LA SENSIBILITÀ INSULINICA NEGLI ADOLESCENTI CON DMT1

Studi osservazionali mostrano che l'incidenza di obesità e insulino-resistenza è in crescita tra i pazienti con diabete mellito tipo 1 (DMT1). Il conseguente aumento delle dosi di insulina può provocare in questi pazienti un ulteriore incremento di peso e un peggioramento del compenso glicemico (1). È stato evidenziato che l'aggiunta di metformina alla terapia insulinica permette di ridurre le dosi di insulina e il peso corporeo (2) in pazienti con DMT1 sovrappeso/obesi, tuttavia l'effetto sull'insulino-resistenza nel DMT1 è ancora poco esplorato.

Un recente **studio multi-centrico, in doppio cieco, randomizzato verso placebo**, ha valutato l'effetto della terapia con metformina sull'insulino-resistenza in **adolescenti obesi affetti da DMT1** (3). Sono stati reclutati 37 pazienti con DMT1 di 12-19 anni, in compenso glicemico non adeguato (HbA1c 7.5-9.9%), affetti da obesità (BMI > 85° percentile per età e sesso), in terapia insulinica *basal-bolus* o con micro-infusore (dose di insulina > 0.8 U/kg/die). I pazienti sono stati randomizzati a terapia con metformina alla dose massima di 2 g/die (n = 19) o *placebo* (n = 18), in aggiunta alla terapia insulinica per **tre mesi**. Al basale e al termine dello studio i pazienti sono stati sottoposti a *clamp* euglicemico iperinsulinemico con infusione di glucosio e glicerolo marcati, suddiviso in tre fasi a differente velocità di infusione dell'insulina, per stimare l'insulino-resistenza tessuto-specifica, ottenendo indicatori relativi alla produzione epatica di glucosio, alla lipolisi e all'insulino-resistenza muscolare periferica.

Nessuna differenza è stata osservata tra i due gruppi in merito al compenso glicemico e alla dose giornaliera di insulina/kg di peso corporeo, ma nel gruppo trattato **con metformina** si è osservata una **riduzione del peso corporeo e del BMI** (espresso come *z-score*). La velocità di infusione di glucosio nel *clamp* è stata maggiore nel gruppo trattato con metformina rispetto al gruppo di controllo, a indicare un **miglioramento della sensibilità insulinica**. Non si sono osservate differenze nell'insulino-sensibilità epatica e del tessuto adiposo tra i due gruppi, mentre l'insulino-resistenza **a livello del tessuto muscolare** migliorava con la metformina.

### Commento

I meccanismi eziopatogenetici dell'insulino-resistenza nel DMT1 sono ancora poco noti. Una condizione di insulino-resistenza in pazienti adolescenti con DMT1 è stata descritta anche in assenza di obesità e sindrome metabolica (4). Il frequente riscontro di insulino-resistenza nel DMT1 in età giovanile può derivare da aumento dei livelli di trigliceridi e acidi grassi liberi, disfunzione mitocondriale muscolare, effetto degli ormoni puberali e altri fattori quali la via di somministrazione dell'insulina (5,6).

La novità di questo studio è avere dimostrato un miglioramento dell'insulino-resistenza del tessuto muscolare nel giovane paziente obeso con DMT1 trattato con metformina. L'assenza di effetto sulla gluconeogenesi epatica e sulla lipolisi potrebbe in parte spiegare il mancato miglioramento del compenso glicemico, nonostante i benefici osservati sul peso. La causa della persistente gluconeogenesi durante *clamp* iperinsulinemico negli adolescenti con DMT1 è multi-fattoriale e potrebbe essere dovuta, oltre che all'insulino-resistenza epatica, alla mancanza di insulina nel circolo portale in seguito alla via di somministrazione periferica di insulina e all'alterato rilascio di glucagone da parte delle cellule  $\alpha$ -pancreatiche. Tuttavia, la breve durata dello studio non permette di valutare gli effetti a lungo termine della metformina in questi pazienti.

Un precedente studio svedese su pazienti con DMT1 non obesi aveva dimostrato un miglioramento dell'insulino-resistenza con la metformina (7). Nel 2017 lo studio REMOVAL, un ampio *trial* multi-centrico randomizzato controllato su 428 pazienti adulti con DMT1 trattati con metformina per tre anni, aveva evidenziato che l'aggiunta della metformina alla terapia insulinica riduceva il peso corporeo, i livelli di LDL colesterolo e la dose di insulina (8).

I risultati di questi studi hanno portato in alcuni casi all'utilizzo *off-label* della metformina in pazienti obesi con DMT1, ma è bene ricordare che ad oggi l'uso della metformina in questa categoria di pazienti non è approvato dalla FDA americana.

In conclusione, sono necessari ulteriori studi su efficacia e sicurezza a lungo termine della metformina nel DMT1 per raccomandarne l'uso in aggiunta all'insulina in questi pazienti.



### Bibliografia

1. Nadeau KJ, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 513-21](#).
2. Libman IM, et al. T1D Exchange Clinic Network Metformin RCT Study Group. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomised clinical trial. *JAMA* [2015, 314: 2241-50](#).
3. Cree-Green M, et al. Metformin improves peripheral insulin sensitivity in youth with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2019, 104: 3265-78](#).
4. Cree-Green M, et al. Youth with type 1 diabetes have adipose, hepatic and peripheral insulin-resistance. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, 103: 3647-57](#).
5. Bergman BC, et al. Features of hepatic and skeletal muscle insulin resistance unique to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 1663-72](#).
6. Cree-Green M, et al. Delayed skeletal muscle mitochondrial ADP recovery in youth with type 1 diabetes relates to muscle insulin resistance. *Diabetes* [2015, 64: 383-92](#).
7. Sarnblad S, et al. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* [2003, 149: 323-9](#).
8. Petrie JR, et al. Removal Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2017, 5: 597-609](#).