

CONTROVERSIE IN DIABETOLOGIA: METFORMINA, 50 ANNI E NON SENTIRLI

Effetti pleiotropici della metformina: hanno rilevanza clinica? *Pleiotropic effects of metformin: are they clinically relevant?*

Giorgio Sesti

Medicina Interna, Sapienza Università di Roma

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2202b>

ABSTRACT

Sixty years after its introduction in the therapeutic arsenal of type 2 diabetes, metformin remains the first-line treatment of type 2 diabetes according to national and international guidelines. Numerous observational studies have suggested that metformin may exert beneficial therapeutic effects on diabetes – and nondiabetes – related comorbidities, including cardiovascular, hepatic, neoplastic, and infectious diseases. However, direct evidence of the pleiotropic effects of metformin from specific randomized controlled trials is still lacking.

KEYWORDS

Metformin, cardiovascular disease, microvascular disease, cancer, NAFLD, COVID-19.

Nel 2021 la metformina ha compiuto sessant'anni dalla sua introduzione nel prontuario terapeutico. Il suo uso terapeutico risale al Medioevo quando un estratto della *Galega Officinalis* era considerato come una medicina “bona ad tutte le infermità secundo lo male così lo adopera” (Fig. 1). All'epoca non aveva impiego per curare il diabete ma piuttosto era usata per stimolare la lattazione, come rimedio al morso di serpente, come antipiretico e per la cura del ballo di San Vito. Soltanto negli anni Venti dello scorso secolo ne venne apprezzata la capacità di ridurre la glicemia

nella persona con diabete e nel 1961 è stata immessa in commercio in Italia. Da questo momento in poi, la metformina è stata uno dei farmaci più studiati dal punto di vista dei meccanismi d'azione a livello molecolare e degli effetti clinici. La metformina inibisce la gluconeogenesi e la glicogenolisi epatica determinando così una riduzione della produzione epatica di glucosio e dei livelli di glicemia a digiuno (1). La metformina è in grado di aumentare anche la sensibilità all'insulina del muscolo e del tessuto adiposo. Questi effetti si esplicano solo in presenza di insulina, a dimostrazione che il meccanismo attraverso cui il farmaco agisce su questi processi è un potenziamento della azione dell'ormone. La metformina, migliorando l'insulino-resistenza, è in grado di esercitare non soltanto un'azione anti-iperglicemica, ma anche effetti positivi sul profilo lipidico, sull'ipertensione arteriosa e sulla coagulazione ematica. La metformina, infatti, riduce i livelli plasmatici di trigliceridi, probabilmente legata ad una riduzione della sintesi delle VLDL, di colesterolo totale e LDL, riduce l'iperlipemia post-prandiale, abbassa i livelli di acidi grassi liberi e ne riduce l'ossidazione, riduce la pressione arteriosa, migliora la funzione endoteliale, aumenta lievemente i livelli di GLP-1, esercita effetti antinfiammatori, antiossidanti e modifica la composizione

Figura 1 ♦ La galega (*Galega officinalis*) è una pianta della famiglia delle Fabaceae. Conosciuta sin dall'antichità, è tradizionalmente usata in fitoterapia durante la fase di allattamento, per la sua proprietà galattogena. La galegina presente nella pianta le conferisce proprietà ipoglicemizzante



del microbioma intestinale. La metformina non determina ipoglicemia e non provoca aumento ponderale (1). Sulla base di questi dati, la metformina è stata studiata in trial clinici nel trattamento del diabete e del prediabete, nella prevenzione cardiovascolare e sono stati analizzati in studi osservazionali i potenziali effetti neuro- e nefroprotettivi, anti-neoplastici, anti-aging e di protezione dal COVID-19.

In questa rassegna saranno analizzate alcune delle azioni della metformina che riguardano gli effetti sugli eventi cardiovascolari, sulle complicanze micro-vascolari, sulla NAFLD/NASH, sul cancro e sul COVID-19.

Esistono una serie di studi in modelli cellulari, animali e sull'uomo che hanno indagato i meccanismi d'azione cardioprotettivi della metformina mediati sia dall'attivazione della proteina chinasi AMP-activated protein kinase (AMPK) sia dall'attivazione di altre vie di trasduzione del segnale. Questi studi hanno dimostrato un effetto protettivo della metformina sull'infarto del miocardio, sull'ipertrofia cardiaca, sullo scompenso cardiaco e sulla cardiopatia diabetica. Esistono anche metanalisi di studi condotti su modelli animali ex vivo ed in vivo che hanno dimostrato un effetto positivo della metformina sulla riduzione delle dimensioni dell'infarto del miocardio.

Gli effetti della metformina su outcome cardiovascolari sono stati analizzati solamente in tre studi randomizzati controllati: l'UKPSD (3), lo studio HOME (4) e lo SPREAD-DIMCAD (5) (Fig. 2). Nello studio *United Kingdom Prospective*

Diabetes Study (UKPSD), il trattamento intensivo con metformina in un sottogruppo di pazienti sovrappeso o obesi determinava una riduzione della mortalità associata a diabete del 42% (HR: 0.58, 95% CI: 0.37-0.91) e di quella dovuta a tutte le cause del 36% (HR: 0.64, 95% CI: 0.45-0.91) rispetto al trattamento convenzionale. Inoltre, l'uso di metformina determinava una riduzione del 41% del rischio di infarto del miocardio (HR: 0.61, 95% CI: 0.41-0.89) (3) (Fig. 3). La sicurezza cardiovascolare della metformina è stata confermata nello studio HOME (*Hyperinsulinemia: the Outcome of its Metabolic Effects*), uno dei pochi studi controllati contro placebo condotto in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina e in gran parte senza malattia cardiovascolare pregressa. Il trattamento con metformina ha mostrato oltre al miglioramento del controllo glicemico, una riduzione del 40% della malattia cardiovascolare (HR: 0.60, 95% CI: 0.40-0.92) (endpoint secondario composito) ma non dell'endpoint primario (composito tra morbilità e mortalità micro- e macro-vascolare) (4). Infine, lo studio in doppio cieco SPREAD-DIMCAD (*The Study on the Prognosis and Effect of Antidiabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease*), condotto in 304 pazienti con diabete di tipo 2 e coronaropatia, è l'unico che ha confrontato gli effetti del trattamento per 3 anni con glipizide in confronto metformina. Il trattamento con metformina è risultato associato a una riduzione del 46% (HR 0.54; 95% CI: 0.30-0.90) degli eventi che costituivano l'endpoint primario (morte cardiovascolare, morte per tutte le cause, infarto non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione arteriosa) (5) (Fig. 3).

Sulla base di queste evidenze, le Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) riguardanti la terapia del diabete mellito di tipo 2 raccomandano l'uso di metformina, SGLT-2i e GLP-1 RA come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine in pazienti con diabete di tipo 2 con pregressi eventi cardiovascolari e senza scompenso cardiaco. Questa raccomandazione è classificata come forte e la qualità delle prove è considerata moderata. Gli effetti della metformina su outcome microvascolari sono stati analizzati solamente in due studi randomizzati controllati: l'UKPSD (3) e lo studio HOME. Nello studio UKPSD, il trattamento con metformina non induceva una riduzione degli eventi microvascolari aggregati (retinopatia che richiedeva fotocoagulazione, emorragia del vitreo e insufficienza renale fatale o non fatale) sia rispetto alla

Figura 2 ♦ Caratteristiche cliniche degli studi UKPDS 34, HOME e SPREAD-DIMCAD

UKPDS 34, HOME, and SPREAD-DIMCAD Caratteristiche degli studi

	UKPDS 34	HOME	SPREAD-DIMCAD
Partecipanti (n)	753	390	304
Protocollo	Metformin vs. dieta	Metformina + insulina vs. insulina alone	Metformina vs. glipizide
Storia di precedenti eventi cardiovascolari (%)	NR	1.4 vs. 1.3	100 (CAD)
Durata diabete (anni)	0.3	14 vs. 12	5.6 vs. 5.6
HbA1c (%) al basale	7.1 vs. 7.3	7.9 vs. 7.9	7.6 vs. 7.6

Figura 3 ♦ Risultati dell'endpoint primario degli studi UKPDS 34, HOME e SPREAD-DIMCAD

UKPDS 34, HOME, and SPREAD-DIMCAD Risultati

	UKPDS 34	HOME	SPREAD-DIMCAD
HbA1c % (metformina vs. controllo)	8.4 vs. 8.9	7.7 vs. 7.9	7.0 vs. 7.1
Definizione degli endpoint primari	21 endpoints clinici	Complicanze microvascolari + macrovascolari	Mortalità cardiovascolare, mortalità per tutte le cause, infarto dle miocardio non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione
Follow-up (anni)	10.7	4.3	3
HR per l'endpoint primario (95%CI)	0.61 (MI) (0.41-0.89) P=0.01	0.60* (0.40-0.92) P=0.04	0.54 (0.30-0.90) P=0.026
HR per la mortalità per tutte le cause (95%CI)	0.64 (0.45-0.91) (P=0.011)	Non disponibile	P = 0.55

*Complicanze macrovascolari, endpoint secondario

terapia intensiva, che alla terapia convenzionale. Nello studio HOME, il trattamento con metformina non era associato ad una riduzione delle complicanze microvascolari (HR: 1.04, 95% CI: 0.75-1.44). Anche le metanalisi di questi studi indicano che la metformina abbia effetti neutri sulle complicanze microvascolari. Questa raccomandazione potrebbe essere classificata come forte e la qualità delle prove potrebbe essere considerata moderata. Numerosi studi preclinici in modelli animali hanno dimostrato che l'attivazione della proteina chinasi AMPK da parte della metformina e di altri attivatori è in grado di migliorare la steatosi epatica non alcolica (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD). Infatti, l'attivazione di AMPK

induce una riduzione della sintesi de novo dei lipidi a livello epatico, aumenta l'ossidazione degli acidi grassi, migliora l'autofagia e stimola la biogenesi dei mitocondri (6). Diversi trial clinici randomizzati hanno valutato gli effetti della metformina sui markers epatici e sulla NAFLD diagnosticata mediante biopsia epatica. La metanalisi di questi studi ha evidenziato come la metformina ha un modesto, ma significativo, effetto sulla riduzione delle ALT nei soggetti con NAFLD ma non in quelli affetti da steatoepatite non alcolica (*Non-Alcoholic SteatoHepatitis* - NASH) (7). La metformina non riduce significativamente i livelli di AST sia nei soggetti con NAFLD sia in quelli con NASH. Le metanalisi dei trial clinici randomizzati che

hanno valutato gli effetti della metformina sulla NAFLD diagnosticata mediante biopsia epatica e sul suo avanzamento verso NASH hanno evidenziato un effetto neutro sulla steatosi, sull'infiammazione, sul ballooning e sulla fibrosi (7).

Da questi dati si evince che la metformina non ha effetti terapeutici sulla NAFLD e sulla NASH e questa raccomandazione potrebbe essere classificata come forte e la qualità delle prove potrebbe essere considerata moderata.

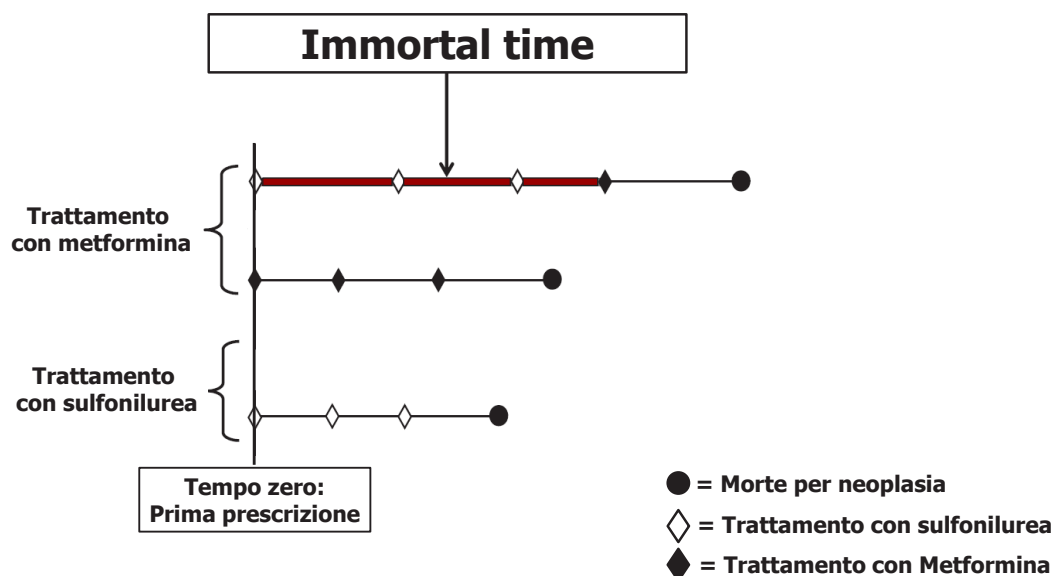
Diversi studi sperimentali in modelli cellulari e animali suggeriscono che l'effetto antitumorale della metformina sia dovuto a una combinazione di effetti indiretti sistemici e diretti (8). Gli effetti indiretti sistemici potrebbero essere secondari all'azione della metformina sul metabolismo nei tessuti bersaglio insulino-sensibili. Infatti, la metformina riduce i livelli circolanti di glucosio e insulina con conseguente riduzione della crescita e la progressione del tumore mediata dall'insulina (8). Anche gli effetti antinfiammatori della metformina possono contribuire a ridurre il rischio di cancro. La metformina potrebbe inibire a più livelli l'attivazione di mTORC1 (*Mammalian Target Of Rapamycin Complex 1*), un complesso proteico che svolge un ruolo importante nella sintesi proteica e nella proliferazione tumorale. La bassa carica energetica nelle cellule tumorali trattate con metformina attiva la proteina chinasi AMPK, che può frenare la crescita e la proliferazione cellulare attraverso l'attivazione del gene oncosoppressore TSC2. La metformina potrebbe anche ridurre il segnale di trasduzione a valle dei recettori dell'insulina e dell'IGF-1 in via indiretta, riducendo i livelli di insulina, e, in via diretta, attraverso la fosforilazione AMPK-dipendente del substrato IRS-1 che stimola l'attivazione della via AKT/mTORC1 provocando così una riduzione della sintesi proteica e della proliferazione tumorale (8).

Sono stati pubblicati diversi studi osservazionali che hanno investigato l'associazione tra esposizione a metformina e cancro e alcuni studi randomizzati di confronto della metformina e altri agenti ipoglicemizzanti sul rischio di insorgenza di cancro e di mortalità. In una metanalisi di 18 studi osservazionali con 561.836 soggetti, è stata osservata una riduzione significativa del rischio di qualsiasi tumore maligno nei pazienti esposti a metformina rispetto ai pazienti non esposti a metformina (OR: 0.73, 95% CI: 0.61-0.88, $p=0.001$). Tuttavia, era presente un alto grado di eterogeneità tra i vari studi (9). Al contrario, in una metanalisi di 7 trial rando-

mizzati controllati con 17.785 partecipanti, l'esposizione a metformina non era associata ad alcuna significativa riduzione del rischio di malignità con rispetto ai pazienti non esposti a metformina (OR: 0.98; 0.81-1.19, $p=0.83$) (9). Risultati simili sono stati ottenuti analizzando la mortalità correlata al cancro. Nella metanalisi di 11 studi, 6 osservazionali e 5 trial randomizzati controllati, che includevano 28.671 pazienti, si è osservato una riduzione significativa del rischio di mortalità nei pazienti esposti a metformina rispetto ai pazienti non esposti a metformina (OR: 0.65, 95% CI: 0.53-0.80; $p<0.0001$) negli studi osservazionali. Tuttavia, nei trial clinici randomizzati, l'esposizione a metformina non era associata ad alcuna significativa riduzione della mortalità per cancro con rispetto ai pazienti non esposti a metformina (OR: 1.13, 95% CI 0.82-2.08; $p=0.685$) (9).

Risultati più promettenti sono stati osservati quando sono stati analizzati gli effetti della metformina come terapia coadiuvante forme specifiche di neoplasia. Ad esempio, una metanalisi degli effetti della metformina come coadiuvante nel trattamento del tumore del colon-retto ha evidenziato che il trattamento con metformina riduceva la ricomparsa della neoplasia (HR: 0.63, 95% IC: 0.47-0.85), la mortalità totale (HR: 0.69, 95% IC: 0.58-0.83) e quella cancro specifica (HR: 0.58, 95% IC: 0.39-0.86) (10). Alla luce dei dati di letteratura, il potenziale effetto antitumorale della metformina, identificato negli studi osservazionali, non è ancora stato dimostrato nei pochi studi randomizzati controllati che sono stati condotti. Questi trial non sono stati progettati per valutare come outcome primario l'effetto della metformina sui maggiori eventi clinici, e quindi è necessaria una conferma in trial di intervento progettati ad hoc con una adeguata durata. Le discordanti osservazioni tra gli studi osservazionali e quelli randomizzati possono essere dovute a diversi fattori tra cui l'eterogeneità delle popolazioni di confronto e dei tumori analizzati e il time-lag bias ovvero il fattore confondente indotto dalla storia più breve di diabete. È infatti probabile che i soggetti trattati con metformina, farmaco di prima linea, abbiano una durata più breve di diabete e quindi un rischio inferiore di cancro rispetto ai soggetti in trattamento con altri farmaci di seconda linea. In questo caso, la durata maggiore del diabete potrebbe essere associata a una maggiore incidenza del cancro, indipendentemente dall'età. Questo time-lag bias

Figura 4 ◆ Illustrazione del cosiddetto *immortal bias* utilizzando un esempio di pazienti esposti a metformina e sulfoniluree deceduti per neoplasia



richiederebbe studi di confronto tra soggetti appaiati per durata della malattia.

Un altro fattore confondente è quello legato al cosiddetto *immortal bias* ovvero a quell'effetto comune a molti degli studi di intervento farmacologico che si verifica quando l'inizio del trattamento di un individuo non tiene conto del tempo che ha vissuto assumendo altre terapie (Fig. 4). È come se l'inizio del trattamento con metformina assumesse anche i vantaggi delle terapie precedenti, che hanno allungato la "sopravvivenza". Questo è un bias comune negli studi osservazionali in cui i soggetti partecipanti non sono tutti trattati allo stesso tempo zero con i farmaci oggetto della comparazione.

Da questi dati si evince che la metformina sembra avere effetti protettivi nei confronti della insorgenza di cancro e mortalità per neoplasie negli studi osservazionali ma non nei trial controllati randomizzati e questa raccomandazione potrebbe essere classificata come debole e la qualità delle prove potrebbe essere considerata bassa/moderata.

Il trattamento con metformina potrebbe fornire diversi vantaggi contro l'infezione da SARS-CoV-2 (12). L'attivazione della proteina chinasi AMPK potrebbe indurre la fosforilazione del recettore ACE2 provocandone un cambiamento conformazionale che inibisce il legame dello spike proteico virale con il recettore ACE2 con conseguente riduzione dell'ingresso virale nella cellula. L'aumento dell'espressione e della stabilità di ACE2 potrebbe incrementare

la protezione cardiopolmonare. La capacità della metformina di ridurre i livelli circolanti di glucosio e migliorare la sensibilità all'insulina riduce il rischio di infezioni da SARS-CoV-2. La metformina sopprime la risposta infiammatoria e il rilascio di citochine pro-infiammatorie inibendo l'attivazione dei macrofagi e inibisce la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) mitocondriali. Inoltre, la metformina sopprime le interazioni proteina-virus ospite inibendo la replicazione virale host-dipendente, la sintesi delle proteine virali, la maturazione e il rilascio del virione. In aggiunta, poiché la metformina è una base forte, aumenta il pH cellulare ed endosomiale sopprimendo il ciclo endocitosico e l'assemblaggio e la maturazione del virione. Infine, grazie ai suoi effetti anti-iperglicemici, antiossidanti, immunomodulatori e antinfiammatori, la metformina attenua la disfunzione endoteliale e potrebbe conferire protezione vascolare, riducendo così le complicanze microvascolari e gli eventi trombotici durante l'infezione da SARS-CoV-2 (12).

I dati di letteratura disponibili sui potenziali effetti protettivi della metformina nei confronti della infezione da COVID-19 sono tratti da studi osservazionali. Una pooled analysis che ha analizzato la mortalità intraospedaliera di 5 studi ha evidenziato che i soggetti ospedalizzati in trattamento con metformina prima dell'ammissione in ospedale avevano una riduzione della mortalità del 38% (OR:

0.62; 95% CI: 0.43-0.89) rispetto ai soggetti non trattati con metformina (13).

In uno studio di coorte osservazionale condotto nel Regno Unito a livello nazionale utilizzando i dati del National Diabetes Audit per persone con diabete di tipo 2 e che ha raccolto le informazioni di 2.851.465 soggetti, è stato osservato che il trattamento con metformina era associato ad una riduzione del 23% della mortalità dovuta all'infezione da COVID-19 (HR: 0.77 95% IC: 0.73-0.81) (14). Occorre, tuttavia, osservare che lo studio non consente di escludere potenziali bias di reclutamento in quanto la metformina costituisce il farmaco di prima linea prescritto a soggetti con minore durata di malattia e assenza di complicanze che ne controindicano l'uso come l'insufficienza renale cronica, le malattie epatiche avanzate, la broncopatia cronico ostruttiva, l'insufficienza cardiaca. Da questi dati si evince che la metformina sembra avere effetti protettivi nei confronti del COVID-19 e questa raccomandazione potrebbe essere classificata come forte e la qualità delle prove potrebbe essere considerata bassa/moderata.

BIBLIOGRAFIA

1. Drzewoski J, Hanefeld M. The Current and Potential Therapeutic Use of Metformin-The Good Old Drug. *Pharmaceuticals (Basel)* 14(2): 122, 2021.
2. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 20(6): 953-66, 2014.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-65, 1998.
4. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 169: 616-25, 2009.
5. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, Zhou Z, Tang W, Zhao J, Cui L, Zou D, Wang D, Li H, Liu C, Wu G, Shen J, Zhu D, Wang W, Shen W, Ning G; SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 36(5): 1304-11, 2013.
6. Smith BK, Marcinko K, Desjardins EM, Lally JS, Ford RJ, Steinberg GR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 311(4):E730-E740, 2016.
7. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res* 1(1): 57-64, 2013.
8. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 10(3): 143-56, 2014.
9. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* 8(8): e71583, 2013.
10. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 27(12): 2184-95, 2016.
11. Suissa S, Azoulay L. Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies. *Diabetes Care* 35(12): 2665-73, 2012.
12. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Metformin in COVID-19: Reasoning for Its Protective Role. *Trends Microbiol* 29(10): 894-907, 2021.
13. Kow CS, Hasan SS Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *J Med Virol* 93(2): 695-97, 2021.
14. Khunti K, Knighton P, Zaccardi F, Bakhai C, Barron E, Holman N, Kar P, Meace C, Sattar N, Sharp S, Wareham NJ, Weaver A, Woch E, Young B, Valabhji J. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5): 293-303, 2021.