

## METFORMINA E FLORA INTESTINALE: PIÙ DI UN'ASSOCIAZIONE CASUALE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Una malattia, il diabete mellito, la cui prevalenza schizza dal 4.7% all'8.5% negli ultimi 34 anni (dati ufficiali WHO) merita certamente il nome di epidemia del millennio.

La disponibilità di nuove molecole, con profili di efficacia e tollerabilità sorprendenti, è una realtà confortante, anche se i costi di questi farmaci sono ancora decisamente alti. Per questo, la ricerca non si limita alla selezione di armi nuove.

Un editoriale comparso sull'ultimo numero di *Clinical Chemistry*, per esempio, affronta da un punto di vista originale il problema del miglior utilizzo possibile della **metformina** (Met), a oggi l'anti-diabetico orale più utilizzato.

Il principale **meccanismo di azione** finora noto della Met è il potenziamento dell'azione di un enzima, protein-chinasi attivata da adenosin-monofosfato (AMPK) a livello di fegato e muscolo scheletrico. Tuttavia, studi su modelli animali dimostrano che gli effetti della Met sono conservati indipendentemente dalla presenza dell'enzima.

La Met viene assorbita a livello dell'intestino tenue. Oltre a favorire la captazione e l'utilizzo di glucosio da parte delle cellule intestinali, la Met aumenta il rilascio di GLP-1 dalle cellule L dell'ileo e, in certi casi, inibisce l'attività dell'enzima DPP-4. Inoltre la riduzione del riassorbimento degli acidi biliari provocato dalla Met può indirettamente migliorare la dislipidemia, anche se l'effetto osmotico indotto dall'aumentata concentrazione endoluminale può causare la diarrea di cui soffrono alcuni pazienti in trattamento.

Il **microbiota intestinale** è composto da alcuni trilioni di germi, appartenenti a migliaia di specie diverse. Gli stati di insulino-resistenza, come il diabete e la sindrome metabolica, alterano la composizione della flora intestinale; linee di topi mantenuti in condizioni di assoluta asepsi sono protette dall'obesità dieta-dipendente e hanno livelli più elevati di attività di AMPK.

Anche l'assunzione di Met incide sulla composizione del microbiota intestinale, specialmente in presenza di diete a elevato contenuto lipidico, suggerendo l'esistenza di importanti **inter-relazioni tra flora batterica, composizione dietetica e azione farmacologica**. In particolare, Met aumenta alcune specie, un gram-negativo anaerobio che degrada la mucina, favorisce l'espressione di diversi endo-cannabinoidi, come gli acil-gliceroli in grado di controllare la risposta infiammatoria intestinale e migliorare la funzionalità della barriera, riducendo così gli effetti disregolatori prodotti da diete a elevato contenuto lipidico.

Anche se questi dati non sono stati confermati, il fatto certo è che la composizione del microbiota intestinale è soggetta a rapide variazioni nel corso di trattamenti farmacologici anti-diabetici.

Le tecniche di **metagenomica** (cioè lo studio del patrimonio genetico delle popolazioni batteriche direttamente nel loro ambiente, senza trasferimento in laboratorio), recentemente utilizzate in diverse aree geografiche del globo, indicano che una parte degli effetti terapeutici e collaterali della Met è mediata dall'universo microbico intestinale. È lecito attendersi che il chiarimento di molti degli aspetti ancora ignoti del meccanismo d'azione di questa preziosa molecola possa derivare da studi longitudinali internazionali, che impieghino controlli non diabetici, soggetti a rischio e pazienti diabetici trattati con Met e controllati per la composizione del microbiota batterico, le abitudini dietetiche e il tasso di sedentarietà.

In conclusione, i nuovi orizzonti della "medicina di precisione" implicano il ricorso a questi tipi di approccio per la messa a punto di regimi terapeutici anti-diabetici sempre più sicuri ed efficaci.

### Bibliografia

1. Devaraj S, Venkatachalam A, Chen H. Metformin and the gut microbiome in diabetes. *Clin Chem* [2016, 62: 1554-5](#).
2. Hur KY, Lee M-S. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* [2015, 6: 600-9](#).
3. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature* [2015, 528: 262-6](#).
4. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia* [2016, 59: 426-35](#).



**Marco Caputo** ([marco.caputo@ulss20.verona.it](mailto:marco.caputo@ulss20.verona.it))  
Laboratorio Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale G. Fracastoro,  
Azienda USL 20, Verona