

## AGGIORNAMENTO CLINICO SU METFORMINA

La metformina è un farmaco della classe delle biguanidi, utilizzato da circa 60 anni nella terapia del diabete mellito tipo 2 (DMT2). Le linee guida internazionali la indicano come trattamento di prima scelta, a meno che non sussistano contro-indicazioni al suo utilizzo (1-2).

È stata pubblicata su JAMA una revisione clinica sull'uso appropriato della metformina, con riferimento a meccanismo di azione, uso nella pratica clinica, sicurezza, controindicazioni e alternative terapeutiche nel DMT2 (3).

### Meccanismo di azione

Nonostante l'ampio utilizzo, il meccanismo di azione è ancora in gran parte sconosciuto, ad eccezione dell'inibizione della gluconeogenesi epatica osservata in modelli animali (4).

### Utilizzo nella pratica clinica

La metformina è efficace nel migliorare il compenso glicemico nei pazienti con DMT2, senza indurre aumento di peso o ipoglicemie. È il farmaco più prescritto, sia in mono-terapia che in aggiunta ad altri ipoglicemizzanti orali e/o insulina.

L'uso in prima linea della metformina nel DMT2 è supportato dai risultati di protezione cardio-vascolare (CV) osservati nei pazienti obesi diabetici nello studio UKPDS (5), dato ottenuto su una casistica limitata e da alcuni criticato per metodologia e applicabilità rispetto ai moderni CVOTs (*Cardiovascular Outcome Trials*). Studi clinici su popolazioni più ampie potrebbero chiarire meglio gli effetti della metformina sul rischio CV nel diabetico.

La metformina si è dimostrata efficace nel ridurre la comparsa di DMT2 in pazienti ad alto rischio. Evidenze cliniche ne suggeriscono l'uso anche nella sindrome dell'ovaio policistico e nel diabete gestazionale (6-7).

### Sicurezza

La sicurezza è confermata da studi clinici e dalla lunga esperienza di utilizzo.

L'accumulo di metformina in circolo può causare acidosi lattica, condizione clinica per fortuna rara, ma potenzialmente letale. L'uso della metformina è pertanto sconsigliato nei pazienti a rischio di sviluppare acidosi lattica: insufficienza renale grave, insufficienza epatica, grave scompenso cardiaco.

### Contro-indicazioni (tabella 1)

La FDA ha rivisto i limiti di prescrivibilità della metformina nella malattia renale cronica, estendendone l'uso fino a un filtrato glomerulare di 30 mL/min, con opportuna riduzione della dose.

La metformina è sconsigliata nello scompenso cardiaco associato a ipoperfusione/ipossiemia e nell'epatopatia cronica con insufficienza epatica.

La metformina andrebbe temporaneamente sospesa prima dell'esecuzione di esami radiologici con mezzo di contrasto iodato nei pazienti con scompenso cardiaco stabilizzato, epatopatia cronica, malattia renale cronica, storia di abuso alcolico. L'uso del contrasto iodato può influire negativamente sulla funzionalità renale e aumentare il rischio di accumulo del farmaco.

### Effetti collaterali

I più frequenti sono gastro-intestinali (GI), che possono manifestarsi fino al 25% dei pazienti trattati. Per migliorare la tollerabilità GI, si suggerisce di iniziare con un dosaggio basso (500 mg/die), da aumentare lentamente fino alla dose massima tollerata e/o di utilizzare le formulazioni a lento rilascio (tabella 1).



Tabella 1 Effetti collaterali e contro-indicazioni	
Condizione clinica	Approccio consigliato
Intolleranza GI	Riduzione dosaggio fino alla scomparsa dei disturbi GI. Considerare utilizzo delle formulazioni a lento rilascio.
Malattia renale cronica	eGFR > 45 mL/min: utilizzare liberamente. eGFR 30-45 mL/min: utilizzare con cautela. eGFR < 30 mL/min: non utilizzare.
Scopenso cardiaco	Stabile: utilizzabile. Acuto o cronico con ipoperfusione periferica: non utilizzare.
Epatopatia	Epatopatia cronica con funzione epatica intatta (anche se con lieve aumento delle transaminasi): utilizzabile. Insufficienza epatica cronica o epatopatia acuta: non utilizzare.

### Alternative all'utilizzo della metformina nel DMT2

Nella comunità scientifica internazionale si è aperto un dibattito rispetto alla possibilità di utilizzare i farmaci innovativi in alternativa alla metformina come prima scelta terapeutica nel DMT2 (8).

DeFronzo e Abdul-Ghani hanno proposto l'utilizzo in prima linea degli agonisti del GLP-1 (9). I motivi principali di questa scelta sono la protezione CV e la capacità di agire contemporaneamente su molteplici difetti eziopatogenetici del DMT2. Rispetto allo studio UKPDS, i CVOTs con farmaci innovativi hanno il vantaggio di aver dimostrato una protezione CV in una popolazione di ampia numerosità e già trattata al meglio con farmaci CV. Però la maggior parte dei pazienti dei CVOTs è già in trattamento con metformina: l'evidenza del beneficio CV dei farmaci innovativi è stata dimostrata al momento solo in *add-on* alla metformina e non in mono-terapia. Un'altra obiezione è che i farmaci innovativi hanno costi più elevati e non hanno dati di sicurezza a lungo termine (rischio di cheto-acidosi diabetica e amputazione per inibitori SGLT-2 e pancreatite per agonisti GLP-1).

Gli autori ribadiscono che la metformina rimane il farmaco di prima linea ideale nel DMT2. Gli inibitori di SGLT-2 e gli agonisti del GLP-1 sono ottime alternative alla metformina nei casi in cui questa sia contro-indicata, mentre le sulfaniluree possono essere un'opzione qualora si debbano preferire farmaci a basso costo.

Tabella 2 Terapia non insulinica alternativa alla metformina nel DMT2			
Farmaco	Pro	Contro	Rischi potenziali
<b>Inibitori SGLT-2</b>	Benefici CV. Calo ponderale.	Costi elevati. Infezioni genito-urinarie.	Amputazioni. Fratture. Cheto-acidosi diabetica.
<b>Agonisti GLP-1</b>	Benefici CV. Calo ponderale.	Costi elevati. Terapia iniettiva. Effetti collaterali GI.	Pancreatite.
<b>Inibitori DPP-4</b>	Elevata tollerabilità.	Costi elevati. Effetto ipoglicemizzante modesto. Nessun beneficio CV.	Pancreatite. Scopenso cardiaco (alogliptin, saxagliptin).
<b>Sulfaniluree</b>	Basso costo.	Aumento di peso. Ipoglicemia. Nessun beneficio CV.	
<b>Glitazonici</b>	Basso costo. Possibile beneficio CV.	Aumento di peso. Edema. Scopenso cardiaco. Fratture.	Tumore alla vescica.

### Conclusioni

Gli autori concludono, in accordo con le linee guida, che la metformina rimane una buona terapia di prima linea per la maggior parte dei pazienti con DMT2. I dati di efficacia e sicurezza della metformina e il basso costo sono vantaggiosi rispetto alle alternative farmacologiche disponibili. Gli effetti collaterali sono comuni, ma possono essere mitigati partendo da bassi dosaggi e/o utilizzando le formulazioni a lento rilascio.

### Commento

Questa revisione è utile per migliorare l'appropriatezza di uso della metformina nella pratica clinica. Nell'articolo non è fatto cenno al potenziale effetto della terapia cronica con metformina sui livelli di vitamina B12 (10): nel 16% dei pazienti in terapia con metformina, si osservano malassorbimento e/o deficit di vitamina B12, che può causare anemia e neuropatia periferica (2). Nei pazienti che sviluppano anemia e/o neuropatia, le linee guida suggeriscono un monitoraggio dei livelli di vitamina B12 ed eventuale terapia supplementiva (2).

In merito all'estensione di uso della metformina nell'insufficienza renale, nella pratica clinica è opportuno uno stretto monitoraggio della funzionalità renale nel paziente anziano nefropatico (eGFR 45-30 mL/min): l'utilizzo frequente/abuso di FANS in auto-medicazione e/o condizioni di disidratazione lo possono esporre a un peggioramento improvviso della funzionalità renale. In questi pazienti una valida alternativa terapeutica potrebbe essere l'utilizzo degli inibitori di DDP-4.

Il paradigma della metformina quale farmaco di prima linea nel DMT2 potrebbe cambiare in un prossimo futuro, se saranno disponibili dati di sicurezza a lungo termine e protezione CV dei farmaci innovativi anche in mono-terapia.

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* [2019, 42 \(suppl 1\): S90-S102](#).
2. Garber AJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2019 Executive Summary. *Endocr Pract* [2019, 25: 69-100](#).
3. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA* [2019, 321: 1926-7](#).
4. Madiraju AK, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature* [2014, 510: 542-6](#).
5. 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* [1998, 352: 854-65](#).
6. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [2002, 346: 393-403](#).
7. Sinai Talaulikar V, et al. Role of metformin in women's health. *Obstet Gynecol Surv* [2016, 71: 307-17](#).
8. Inzucchi SE. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? No! Metformin should remain the foundation therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2017, 40: 1128-32](#).
9. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA. Is it time to change the type 2 diabetes treatment paradigm? Yes! GLP-1 RAs should replace metformin in the type 2 diabetes algorithm. *Diabetes Care* [2017, 40: 1121-7](#).
10. Aroda VR, et al; Diabetes prevention program research group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcome Study. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 1754-61](#).