

METFORMINA E COVID-19: UNA POSSIBILE ARMA TERAPEUTICA?

Durante la pandemia da COVID-19 molti studi osservazionali hanno dimostrato che il diabete mellito di tipo 2 (DM2) è un fattore di rischio per una forma più grave di malattia: **nei pazienti diabetici è più comune il distress respiratorio e la mortalità è circa doppia**; tra i **fattori prognostici più sfavorevoli** ci sono **età avanzata e obesità**. Mentre è evidente il ruolo del compenso glicemico nei pazienti con DM2, rimane poco chiara la **potenziale influenza del tipo di ipoglicemizzante** usato.

L'infiammazione dovuta alla tempesta citochinica gioca un ruolo cruciale nella prognosi infausta dei pazienti con SARS-CoV-2. Dato che è dimostrato un **effetto anti-infiammatorio di metformina indipendente dallo stato del diabete**, si è ipotizzato che il farmaco possa influenzare favorevolmente gli esiti clinici dei pazienti con DM2 ricoverati in ospedale per COVID-19. Una recente mini-review (1) ha riassunto i dati disponibili dagli studi osservazionali in pazienti con DM2, per valutare un possibile effetto protettivo della metformina su COVID-19.

Studi osservazionali

In un ampio studio statunitense (2) su 6256 soggetti (52.8% di sesso femminile, età media 75 anni), la metformina era significativamente associata a riduzione di mortalità nelle donne (ma non negli uomini) ricoverate per SARS-CoV-2 (*Odds Ratio* – OR – 0.759, IC95% 0.601–0.96).

Nello studio osservazionale multicentrico francese CORONADO (3), coloro che utilizzavano la metformina prima del ricovero ospedaliero hanno avuto un tasso di mortalità inferiore (OR 0.59, IC95% 0.42–0.84).

In un altro studio retrospettivo più piccolo (4) su pazienti con DM2 ricoverati in ospedale per COVID-19, è stata osservata una tendenza verso la riduzione delle morti in ospedale negli utilizzatori di metformina (n = 43) rispetto ai non utilizzatori (n = 77): 9.3% vs 19.5%, rispettivamente. Da sottolineare che chi assumeva metformina mostrava un aumento significativamente inferiore dell'interleuchina-6 (P = 0.02).

In un altro studio cinese (5), il tasso di mortalità intra-ospedaliera era significativamente più basso in pazienti trattati con metformina (n = 104) rispetto ai non utilizzatori (n = 179): 2.9% vs 12.3%, rispettivamente (P = 0.01). L'analisi multi-variata ha dimostrato un aumento di oltre quattro volte della mortalità intra-ospedaliera in coloro che al basale non utilizzavano metformina (OR 4.36, IC95% 1.22-15.59, P = 0.02).

La metanalisi

In tutti e quattro gli studi è stato osservato un **effetto positivo della terapia con metformina** (anche se non sempre ha raggiunto la significatività), **con una riduzione della mortalità del 25%** (P < 0.00001), ma con eterogeneità moderata/elevata (I² = 61%).

Purtroppo, negli studi analizzati non sono sempre disponibili informazioni dettagliate sul BMI, che avrebbe potuto rappresentare un elemento interessante.

Commento

Gli studi retrospettivi disponibili, anche se ancora limitati nel numero, hanno tutti mostrato riduzione di mortalità in coloro che utilizzavano la metformina rispetto a coloro che non la assumevano.

I **possibili meccanismi** che giustificano tali benefici sono stati ipotizzati non solo dipendere dagli effetti squisitamente glicemici del farmaco, ma anche dalla sua azione inibitoria della via mTOR, che previene l'iperattivazione di una reazione immunitaria. Molto interessante è il dato sulla differenza nella protezione conferita dalla metformina nelle donne rispetto agli uomini, attribuita dagli autori alla maggiore riduzione di TNF-α indotta dalla metformina nelle donne.

Tuttavia, nonostante i dati siano incoraggianti e ci spingano a non interrompere la terapia con metformina laddove non sia necessario, è obbligatoria cautela prima di dare conclusioni definitive, perché i possibili **fattori confondenti** sono molteplici. Primo su tutti, gli utilizzatori di metformina non avevano evidentemente alcuna contro-indicazione importante, come insufficienza renale o acidosi lattica, condizioni che rappresentano fattori di rischio indipendenti che potrebbero portare a prognosi più sfavorevole.



È in corso di studio l'eventuale ruolo protettivo di altri ipoglicemizzanti orali sull'infezione da SARS-Cov-2: in particolare, un recente studio retrospettivo osservazionale caso-controllo italiano (6) ha evidenziato che il sitagliptin è associato a ridotta mortalità (pazienti deceduti 18% vs 37%; *hazard ratio* 0.44, IC95% 0.29–0.66, $P < 0.0001$). È inoltre in corso un RCT (DARE-19) sull'utilizzo del dapagliflozin nell'insufficienza respiratoria da COVID-19 (7).

Conclusioni definitive sull'impatto della metformina potranno essere tratte solo da ampi RCT in doppio cieco, sicuramente molto difficili da realizzare nel contesto della pandemia da COVID-19.

Bibliografia

1. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab* [2020](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006), DOI: [org/10.1016/j.diabet.2020.07.006](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006).
2. Bramante C, Ingraham N, Murray T, et al. Observational study of metformin and risk of mortality in patients hospitalized with Covid-19. *MedRxiv* [2020](https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095), DOI: [10.1101/2020.06.19.20135095](https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095).
3. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of in-patients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* [2020](https://doi.org/10.1007/s00125-020-2013-2), **63**: 1500–15.
4. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care* [2020](https://doi.org/10.2337/dc20-1521), **43**: 1399–407.
5. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg* [2020](https://doi.org/10.1186/s12875-020-1033-2), **103**: 69–72.
6. Solerte SB, D'Addio F, Trevisan R, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective, observational study. *Diabetes Care* [2020](https://doi.org/10.2337/dc20-1521), DOI: [10.2337/dc20-1521](https://doi.org/10.2337/dc20-1521).
7. Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: friend or foe? *Diabetes Metab* [2020](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.006), **46**: 343-4.