

## EFFETTI PLEIOTROPICI DI METFORMINA: RUOLO PROTETTIVO VERSO COVID-19?

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La metformina, uno dei primi ipoglicemizzanti orali ancora tutt'oggi largamente diffusa, è da tempo associata a una serie di effetti "pleiotropici": ne sono stati descritti potenziali effetti protettivi nei confronti di numerose altre patologie, quali cancro, malattie cardio-vascolari, obesità, sindrome dell'ovaio policistico, danno neuronale e malattie neuro-degenerative, malattie infiammatorie intestinali, tubercolosi (1-3).

### Metformina e COVID-19: risultati di uno studio italiano (4)

Un recente **studio osservazionale** condotto in Lombardia ha analizzato **31 966 pazienti diabetici** di età  $\geq 40$  anni, che avevano ricevuto almeno due prescrizioni di anti-diabetici orali nel 2019 e un test positivo per SARS-Cov 2 nel periodo compreso dal 15 febbraio 2020 al 15 marzo 2021. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, utilizzatori ( $n = 23\,327$ ) e non utilizzatori ( $n = 8639$ ) di metformina, questi ultimi trattati con altri ipoglicemizzanti orali (glinidi, sulfaniluree, inibitori di DPP-IV, inibitori di SGLT-2, acarbiosio, glitazoni) o con insulina. Entrambi i gruppi sono stati seguiti dalla data di inizio della malattia fino al decesso o fino alla fine dello studio (15 marzo 2021).

Gli **esiti** analizzati sono stati: mortalità globale e ospedaliera, ospedalizzazione, accesso alle terapie intensive.

L'analisi di regressione logistica multi-variata ha evidenziato che, rispetto ai non utilizzatori, gli **utilizzatori di metformina** avevano **minor rischio di:**

- **mortalità** totale (*odds ratio*, OR 0.70, IC 95% 0.66-0.75) e intra-ospedaliera (OR 0.68, IC 95% 0.63-0.73);
- **ospedalizzazione** per COVID-19 (OR 0.86, IC 95% 0.81-0.91);
- **ricovero in terapia intensiva** (OR 0.81, IC 95% 0.69-0.94).

Dopo *propensity score matching*, per bilanciare i due gruppi, l'analisi ha mostrato risultati simili, a parità di controllo glico-metabolico, con riduzione del rischio di mortalità totale (OR 0.79, IC 95% 0.73-0.86), mortalità intra-ospedaliera (OR 0.74, IC 95% 0.67-0.81) e ricovero in terapia intensiva (OR 0.77, IC 95% 0.63-0.95) nei pazienti diabetici che utilizzavano metformina rispetto ai non utilizzatori.

### Commento

L'ipotesi alla base di questo effetto protettivo sembra il **ruolo anti-infiammatorio e anti-trombotico** della metformina, che potrebbe modulare la risposta immunitaria al SARS-Cov 2. Inoltre, la metformina inibisce il segnale pro-infiammatorio mediato da NF- $\kappa$ B e TNF- $\alpha$ , portando a una ridotta secrezione di citochine infiammatorie. A ciò si aggiunga che la metformina ha dimostrato di ridurre l'infiammazione subclinica (misurata dal rapporto neutrofili/linfociti) e le concentrazioni di proteina C-reattiva nel diabete tipo 2. L'analisi dopo *propensity score matching* effettuata nello studio minimizza inoltre il *bias* legato al miglior stato di salute dei pazienti che utilizzavano metformina.

Il ruolo protettivo della metformina nella malattia da COVID-19 è controverso: numerosi studi hanno infatti confermato che la malattia da COVID-19 si manifestava con minore gravità nei pazienti diabetici in trattamento con questo ipoglicemizzante orale; altri studi non hanno confermato questo ruolo, ma nella maggior parte dei casi erano gravati da limitazioni, quali la scarsa numerosità oppure la restrizione a pazienti ospedalizzati. Saranno necessari ulteriori studi, non soltanto osservazionali, per un eventuale **riposizionamento** della metformina, al fine di un possibile **utilizzo alternativo esteso anche a pazienti non diabetici affetti da COVID-19**.

### Bibliografia

1. Metformina, farmaco da "riposizionare"? Effetti su molte patologie e anche su alcuni esiti gravi di Covid-19. Network Bibliotecario Sanitario Toscano, [8 febbraio 2022](#).
2. Han T, Ma S, Sun C, et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Res [2022, 53: 186-95](#).
3. Ala M, Ala M. Metformin for cardiovascular protection, inflammatory bowel disease, osteoporosis, periodontitis, polycystic ovarian syndrome, neurodegeneration, cancer, inflammation and senescence: what is next? ACS Pharmacol Transl Sci [2021, 4: 1747-70](#).





4. Ojeda-Fernández L, Foresta A, Macaluso G, et al. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID-19 patients with diabetes: A population-based study in Lombardy. *Diabetes Obes Metab* [2022, 24: 891-8](#).