

COMMENTO ALLE RACCOMANDAZIONI AIFA DEL 4/8/2011 SULL'UTILIZZO DEI MEDICINALI A BASE DI METFORMINA NELLA GESTIONE DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Nel diabete mellito tipo 2, quando il tentativo di modificare lo stile di vita fallisce, nell'intento di raggiungere e mantenere i valori di HbA_{1c} al di sotto del 7%, **il farmaco di prima scelta è la metformina**, sia, e soprattutto, nel caso di soggetti in sovrappeso, sia in assenza di esso.

Tale scelta deriva dall'ultracinquantenne conferma dell'efficacia in monoterapia, dal buon profilo di rischio per gli scarsi effetti collaterali e non ultimo, vista la situazione economica attuale, dal costo assolutamente accettabile. Numerosi sono gli studi che dimostrano come l'uso della metformina presenti un minor rischio cardiovascolare e una minore mortalità rispetto ai farmaci secretagoghi (glimepiride, glibenclamide, glipiride, tolbutamide). Recente e copiosa è la letteratura che correla la malattia diabetica a un aumentato rischio di cancro (epatico, pancreatico, mammario, ecc). Anche in questo caso l'uso della metformina ha mostrato effetti benefici; infatti, i soggetti trattati con metformina hanno evidenziato un più basso rischio di cancerogenesi e una minore mortalità cancro-correlata.

È ormai routinario **l'uso off-label** della metformina **nei soggetti obesi non diabetici e nelle pazienti con ovaio micropolicistico**. In quest'ultimo caso alcuni studi hanno evidenziato come la metformina potrebbe essere utilizzata addirittura come farmaco di prima scelta al pari del clomifene nelle pazienti infertili non obese. La prescrizione di metformina, nonostante sia off-label, è aumentata notevolmente dal 2000 al 2010 fra le ragazze obese e con PCOS di età compresa fra 16 e 18 anni.

Altri studi incoraggiano o comunque inducono a ipotizzare l'uso della metformina anche in **altri ambiti**: nel primo trimestre di gravidanza, in soggetti diabetici con tumore polmonare (nei quali la metformina ha migliorato gli esiti e la sopravvivenza), in soggetti non diabetici che hanno subito un trapianto di organi solidi.

Infine, recentemente la metformina ha mostrato un **ruolo** nel modificare il profilo ormonale **tiroideo**, determinando un significativo decremento nei livelli sierici di TSH in diabetici ipotiroidei, nei pazienti solo ipotiroidei e nelle pazienti con PCOS ed ipotiroidismo. Da quanto su menzionato si evince la possibilità di un aumento costante dell'uso della metformina, non solo nella malattia diabetica per la quale esiste una precisa indicazione, ma anche per nuove condizioni cliniche per le quali al momento non vi è l'indicazione.

Si potrebbe comunque auspicare in un prossimo futuro, visto il diffuso uso, con buoni risultati, della metformina nei pazienti obesi insulino-resistenti e nelle pazienti con PCOS, che almeno queste patologie possano rientrare fra le indicazioni di questo farmaco.

Alla luce di quanto detto, risultano assolutamente necessarie, opportune e puntuali le raccomandazioni dell'AIFA (che vi allego) sull'uso sicuro di tale farmaco.

L'AIFA, in collaborazione con SID, AMD, SIMG, SIF, SIFO e FOFI, desidera fornirle delle raccomandazioni sul corretto utilizzo di metformina.

La metformina, principio attivo con azione euglicemizzante, è indicata nel trattamento del diabete mellito di tipo 2; negli adulti, soprattutto in sovrappeso, come terapia di prima linea dopo il fallimento della dieta, in monoterapia o in combinazione con altri agenti euglicemizzanti orali o con insulina; nei bambini dai 10 anni di età e negli adolescenti, in monoterapia o in combinazione con insulina.

In considerazione del possibile rischio di acidosi lattica, si raccomanda il rispetto delle attuali controindicazioni ed avvertenze riportate per i medicinali a base di metformina, in particolare per quanto riguarda la presenza di insufficienza renale acuta o cronica.

A tale riguardo si raccomanda di:

- evitare l'uso di metformina in caso di grave insufficienza renale o disfunzione renale cronica (filtrato stimato <60 ml/min/1.73 m²; assolutamente controindicato per filtrato stimato <30 ml/min/1.73 m²);
- sospendere, se possibile, temporaneamente il trattamento con metformina in corso di condizioni cliniche acute potenzialmente in grado di alterare la funzionalità renale, quali ipotensione grave, disidratazione o infezioni gravi;
- sospendere per un breve periodo (due giorni prima fino ad un giorno dopo) il trattamento con metformina in corso di interventi chirurgici, somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto a base di iodio o altra procedura che possa comportare un rischio di insufficienza renale acuta.

Si raccomanda pertanto di stimare il filtrato glomerulare a partire dai livelli di creatinina sierica, sesso, età ed etnia, mediante la formula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) a 4 variabili, oppure, se il dosaggio della creatinina utilizza un metodo calibrato sullo standard IDMS, con l'equazione *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (<http://mdrd.com/>).

La stima del filtrato deve essere eseguita ad intervalli regolari (ogni anno nei soggetti con funzione renale nella norma e ogni 6 mesi nei pazienti anziani o con funzione renale ridotta). Tale parametro deve essere monitorato anche in situazioni in cui la funzionalità renale può subire rapide modifiche, per esempio all'inizio di una terapia antipertensiva, diuretica o con FANS.

Si raccomanda, inoltre, di evitare l'uso di metformina in caso di patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale (insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco acuto, infarto miocardico recente, shock), di digiuno o malnutrizione, di insufficienza epatica, di intossicazione acuta da alcool e alcolismo, condizioni nelle quali vi è un aumentato rischio di acidosi lattica.

La comparsa di rarissimi episodi di acidosi lattica grave (3 casi per 100.000 pazienti-anno), che ne controindica l'utilizzo nelle condizioni sopra riportate, è descritta nelle attuali linee guida sulla gestione del diabete.

Si ricorda che i sintomi indicativi di uno stato di acidosi lattica includono: astenia, nausea, vomito, aumento della profondità del respiro e progressivo ottundimento del sensorio, ipotermia, crampi muscolari con disturbi come dolore addominale. Esami diagnostici di laboratorio mirati comprendono pH ematico, livelli di lattato plasmatico, rapporto lattato/piruvato e gap anionico.

Infine, in presenza di fattori di rischio per l'acidosi lattica, un'attenta valutazione clinica da parte del medico prescrittore, potrebbe condurre alla decisione di sospendere il trattamento (in via temporanea o definitiva) e a considerare le alternative terapeutiche disponibili.