

Metformina: “un farmaco da scoprire”

Introduzione

La metformina è una biguanide sintetica con effetto ipoglicemizzante indicata nel trattamento del diabete di tipo 2 in monoterapia o in associazione ad altri farmaci.

L'azione della metformina è in gran parte riconducibile all'attivazione di un enzima, la protein chinasi AMP-attivata (AMPK), capace di esercitare un ruolo fondamentale nel bilancio energetico dell'organismo regolando il metabolismo di carboidrati e lipidi ⁽¹⁾. Inoltre recenti studi hanno dimostrato che la metformina, attivando la AMPK, inibisce la respirazione mitocondriale e la sintesi degli acidi grassi. Ancora la metformina migliora il quadro iperglicemico riducendo la resistenza all'insulina così come i livelli di insulina a digiuno. Questi effetti sono collegati all'espressione di recettori per l'insulina e all'attivazione di specifiche tirosin chinasi. Infine la metformina è in grado di aumentare i livelli plasmatici del Peptide Glucagone Simile 1 (GLP-1) e inibire la produzione di glucosio epatico.

Il termine insulinoresistenza descrive una condizione caratterizzata da una bassa sensibilità cellulare all'azione dell'insulina ed è il meccanismo alla base di diverse patologie. Diminuendo quindi la resistenza all'insulina la metformina esercita i suoi benefici in un ampio spettro di patologie ⁽²⁾.

I noti effetti collaterali includono dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, costipazione, flatulenza e acidosi lattica, complicanza estremamente rara.

Metformina e Diabete Mellito

Il diabete è una patologia cronica caratterizzata da un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue, a sua volta causata da una carenza (assoluta o relativa) di insulina nell'organismo umano, accompagnata da complicazioni micro e macrovascolari. Il famoso United Kingdom Prospective Diabetic Study (UKPDS) ha dimostrato che la metformina è in grado di ridurre le complicanze macrovascolari fatali, in particolare un riduzione (rispetto alla semplice dieta) pari al:

- 42% degli incidenti mortali associati al diabete;
- 39% di infarto miocardico.

La metformina, rispetto ad altri farmaci, fornisce una protezione diretta sull'apparato cardiovascolare e quindi dovrebbe essere utilizzato come farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete ^(3,4).

Metformina: Sindrome Metabolica e Metabolismo Lipidico

Alcuni dati hanno attestato una riduzione nell'insorgenza della sindrome metabolica nei pazienti ad alto rischio. Nel Programma di Prevenzione del Diabete (DPP) il 53% dei partecipanti era affetto da sindrome metabolica. L'incidenza di questa patologia è stata ridotta del 41% nel gruppo sul quale si è intervenuti sullo stile di vita e di un altro 17% nei pazienti che assumevano la metformina rispetto al gruppo placebo ⁽⁵⁾.

Risultati di diversi studi hanno sottolineato come la metformina riduca il livello dei trigliceridi plasmatici, del colesterolo, delle lipoproteine a bassa densità (LDL), del fattore di aggregazione piastrinica 1 (PAF-1), delle molecole di adesione vascolare, della proteina C-reattiva (CRP) e l'aggregazione piastrinica; mentre l'effetto sulla pressione arteriosa e sulle lipoproteine ad alta densità (HDL) è minimo ⁽⁶⁾.

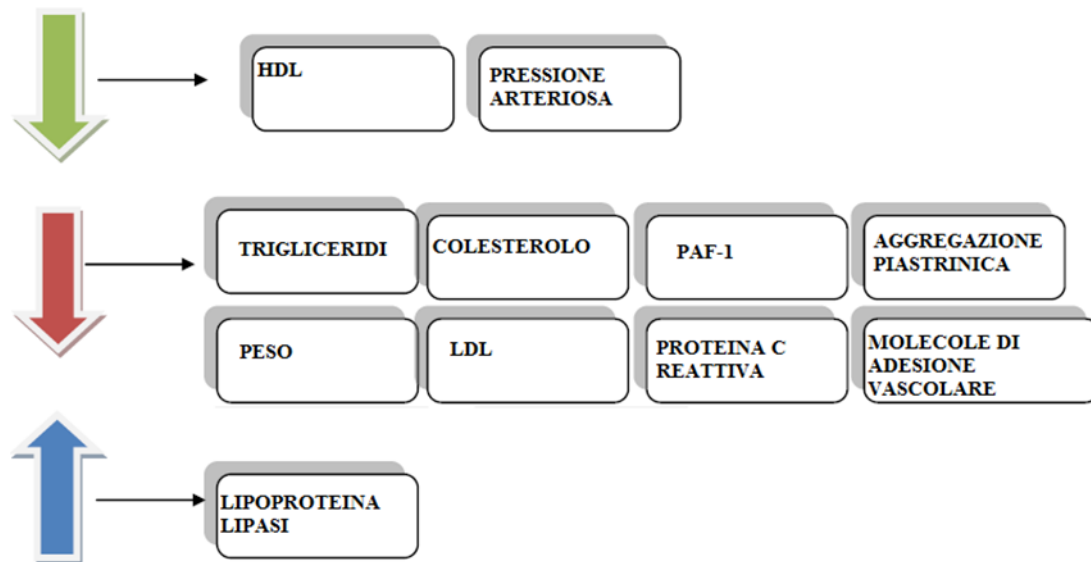


Figura 1: Effetti della metformina sul metabolismo lipidico

La lipodistrofia, caratterizzata da ridistribuzione del grasso, anomalo metabolismo lipidico e insulino-resistenza, è presente nella maggioranza degli individui infetti da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), trattati con una terapia di antiretrovirale in combinazione. In uno studio randomizzato è stato osservato che un dosaggio relativamente basso di metformina riduce la resistenza all'insulina ed i relativi parametri di rischio cardiovascolare in pazienti affetti da HIV con lipodistrofia ⁽⁷⁾.

Metformina e Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è una delle patologie endocrine più diffuse e rappresenta la più frequente causa di anovularietà cronica e colpisce l'8-10% delle donne in età fertile. I criteri stabiliti al Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group del 2003 definiscono come PCOS, una volta esclusa la presenza di altra patologia responsabile di un quadro clinico simile, la presenza di almeno due elementi tra i seguenti:

- iperandrogenismo biochimico (aumento degli ormoni maschili circolanti);
- oligo-anovulazione cronica;
- micropolicistosi ovarica evidenziata all'ecografia.

Circa il 50-60% delle donne affette da PCOS sono sovrappeso o obese con una distribuzione "androide" del tessuto adiposo, cioè prevalentemente a livello addominale e non su glutei e fianchi come invece avviene nella maggior parte delle donne. Tale tipo di distribuzione del grasso corporeo sembra dipendere più che dal BMI, dall'iperinsulinemia, sinonimo di insulinoresistenza, che caratterizza le donne con PCOS.

Il punto centrale della PCOS è quindi l'iperinsulinemia, che influenza negativamente la funzioni delle gonadi, e ha portato i ricercatori ad utilizzare la metformina nel trattamento di questa patologia.

Metformina e Insufficienza Cardiaca

I pazienti diabetici, nonostante l'elevata probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari, non sono in grado di comprendere l'insulto cardiaco silenzioso a cui sono soggetti, il risultato è l'inevitabile insufficienza cardiaca.

La metformina determina una marcata attivazione di AMPK, dell'ossido nitrico sintasi endoteliale, aumento della sintesi del fattore di crescita vascolare endoteliale e inibisce l'espressione del TNF- α e l'apoptosi dei miociti. Ciò si traduce in una migliore capacità di convertire l'energia metabolica in energia meccanica che si riflette in un miglioramento della funzione sistolica e diastolica. Uno studio recente, condotto su roditori, ha dimostrato come la metformina attenui il rimodellamento del ventricolo sinistro, evidenziato da una riduzione del volume ventricolare e fibrosi perivascolare ⁽⁸⁾.

Metformina e Invecchiamento cellulare

Durante i periodi di stress, la metformina regola il metabolismo cellulare garantendo la sopravvivenza delle cellule agendo su diversi fattori di trascrizione legati all'età e regolati dall'AMPK. Con l'invecchiamento, la capacità di risposta dell'AMPK si altera e tale risultato

condurre inevitabilmente alla morte cellulare. Quindi, visto che l'AMPK è un fattore regolatore fondamentale nella sopravvivenza cellulare e che la metformina è in grado di indurre l'espressione di questa chinasi, possiamo affermare che la metformina può essere considerata un potenziale agente terapeutico anti-invecchiamento⁽⁹⁾.

Uno studio clinico di fase II [NCT00620191] sta valutando il ruolo della metformina nel deterioramento cognitivo lieve⁽¹⁰⁾. Ricerche recenti hanno dimostrato come la metformina inibisca l'attivazione di mTOR (*mammalian target of rapamycin*), una protein-chinasi che ha un ruolo chiave nella patogenesi della malattia di progeria, osteoartrite e il morbo di Parkinson. Di conseguenza la metformina potrebbe avere un effetto protettivo su soggetti umani affetti con queste malattie⁽¹¹⁾.

Metformina e Infiammazione

L'infiammazione è implicata in un elevato numero di meccanismi patologici. L'azione benefica della metformina è comprovata da vari studi. Caballero e colleghi⁽¹²⁾ rilevarono che la metformina a dosi di 1000 mg due volte al giorno induceva una significativa riduzione di peso, della glicemia a digiuno, delle molecole di adesione solubili vascolari e del fattore di von Willebrand, mentre i livelli di attivatore tissutale del plasminogeno (t-PA), fattore di necrosi tissutale α (TNF- α) e Proteina C-reattiva (CRP) restano invariati.

Gli effetti anti-infiammatori sono stati studiati da Isoda⁽¹³⁾ in cellule di parete vascolare umane ed è stato scoperto che la metformina riduce l'espressione di IL-1 β e inibisce la traslocazione nucleare del fattore nucleare kB (NF-kB). Si riduce anche l'attivazione IL-1 β indotta delle fosfochinasi proinfiammatorie Akt, p38 e Erk.

Evidenze suggeriscono che pazienti affetti da artrite reumatoide possono essere trattati con metformina, poiché l'attivazione di mTOR potrebbe essere coinvolta nella fisiopatologia della RA. L'inibizione mTOR inibisce la proliferazione delle cellule B e T e riduce anche i livelli di IL-1 e TNF- α .

Metformina e Cancro

Esiste un numero rilevante di prove che testimoniano come i pazienti diabetici siano più inclini a sviluppare tumori rispetto ai soggetti non diabetici⁽¹⁴⁾. Ad oggi, l'insulino-resistenza con iperinsulinemia è il meccanismo più comune proposto per giustificare l'oncogenesi secondaria ad l'alto livello di insulina⁽¹⁵⁾.

Molti studi testimoniano una correlazione tra l'uso della metformina e la riduzione del rischio dello sviluppo di neoplasie. Una delle azioni farmacologiche note della metformina è

l'attivazione di AMPK. Inoltre, l'attivazione di AMPK inibisce la via di segnalazione mTOR. Poiché la via di segnalazione mTOR è nota per esercitare importanti ruoli nel sistema della sintesi proteica, l'inibizione di questa via mediata dal sistema metformina-AMPK può essere uno dei meccanismi diretti a sopprimere la crescita tumorale.

In un recente studio i ricercatori hanno valutato il ruolo della metformina sul carcinoma della testa e del collo a cellule squamose (HNSCC). I risultati hanno evidenziato come la metformina determini un arresto, dose-dipendente, della replicazione cellulare in fase G1, coinciso con una diminuzione dei livelli di proteine CDK (2, 4 e 6), cicline (D1 e E) e gli inibitori CDK (p15, p16, p18 e p27), ma nessun cambiamento nella p19 e p21. L'ampio spettro degli effetti mediati dalla metformina sulle cellule HNSCC fornisce le basi per giustificare la capacità antitumorale del farmaco e il suo potenziale utilizzo in futuro in terapia ⁽¹⁶⁾.

Un ampio studio prospettico di coorte sui partecipanti taiwanesi conclude che la metformina può ridurre l'incidenza di alcuni tumori del tratto gastrointestinale ⁽¹⁷⁾.

Conclusioni

Sebbene la metformina sia stata inizialmente testata come farmaco anti-diabetico le evidenze spingono a pensare che abbia molto di più da offrire. Con tempo si stanno decifrando le azioni misteriose di questo farmaco e i potenziali vantaggi derivanti dal suo impiego, e, anche se la maggior parte degli studi siano stati condotti su roditori, i dati raccolti spingono a pensare che i vantaggi derivanti dal suo impiego siano evidenti anche su esseri umani.

Sebbene il reale vantaggio dell'utilizzo della metformina è certo in svariate patologie, sindrome dell'ovaio policistico, obesità e NAFLD, la massima attenzione dovrebbe essere concentrata sul potenziale ruolo anti-cancro, anti-infiammatorio e anti-invecchiamento che questo farmaco sembra possedere.

REFERENCES

1. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:2074-81.
2. Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz J, Foretz M, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:253-70.
3. Scarpello JHB. Improving survival with metformin: the evidence base today. *Diabetes Metab* 2003;29:36-43.
4. 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.
5. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
6. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
7. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:472-7.
8. Cittadini A, Napoli R, Monti MG, Rea D, Longobardi S, Netti PA, et al. Metformin prevents the development of chronic heart failure in the SHHF rat model. *Diabetes* 2012;61:944-53.
9. Onken B, Driscoll M. Metformin Induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One* 2010;5:e8758, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008758>
10. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebocontrolled, randomized clinical trial. *JCEM* 2004;89:3943-8.
11. Russo E, Citraro R, Constanti A, De Sarro G. The mTOR signaling pathway in the brain: focus on epilepsy and epileptogenesis. *Mol Neurobiol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-012-8314-5>.
12. Caballero AE, Delgado A, Aguilar-Salinas CA, Herrera AN, Castillo JL, Cabrera T, et al. The differential effects of metformin on markers of endothelial activation and inflammation in subjects with impaired glucose tolerance: a placebo controlled, randomized clinical trial. *JCEM* 2004;89:3943-8.
13. Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:611-7.

14. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
15. Marshall S. Role of insulin, adipocyte hormones, and nutrient-sensing pathways in regulating fuel metabolism and energy homeostasis: a nutritional perspective of diabetes, obesity, and cancer. *Sci STKE* 2006:re7.
16. Sikka A, Kaur M, Agarwal C, Deep G, Agarwal R. Metformin suppresses growth of human head and neck squamous cell carcinoma via global inhibition of protein translation. *Cell Cycle* 2012;11:1374-82.
17. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML, Tsai HN, Chang YH, Huang YC. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese: a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer* 2011;11:20.