

Pratica Clinica in Endocrinologia

Metformina: suo impiego nelle condizioni di insulinoresistenza

Paolo Moghetti

Unità di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
P.le Stefani 1,
37126 Verona
e-mail paolo.moghetti@univr.it

La metformina ha un uso consolidato nel diabete tipo 2, per l'effetto insulinosensibilizzante e per l'evidenza di benefici che vanno oltre l'azione ipoglicemizzante. La tab. 1 ne riassume le modalità di utilizzo pratico. L'effetto sull'azione insulinica si esplica prevalentemente a livello epatico. Il termine insulinosensibilizzante indica comunque solo parte degli effetti di questa molecola (tab. 2). In effetti, le nostre conoscenze sui suoi meccanismi d'azione sono ancora sorprendentemente lacunose. Recenti dati indicano che la metformina ha effetti importanti a livello intestinale e sono in fase di sperimentazione formulazioni finalizzate a privilegiare tali azioni.

Il diabete tipo 2 è ad oggi l'unica indicazione approvata della metformina. Esistono però vari utilizzi off-label, in condizioni pure caratterizzate da insulinoresistenza.

Fra questi uno dei più consolidati, per quanto controverso, è quello nella sindrome dell'ovaio policistico, patologia delle donne in età riproduttiva caratterizzata da iperandrogenismo e difetti ovulatori. La sindrome è però eterogenea e nessun elemento è obbligatorio. Una caratteristica di molte pazienti è l'insulinoresistenza, osservata in circa il 70% dei casi. Queste donne mostrano spesso obesità, che contribuisce all'insulinoresistenza, pur non spiegandola completamente. La terapia con metformina può correggere le alterazioni riproduttive in circa la metà delle pazienti. Non sappiamo se questo beneficio sia legato all'azione insulinosensibilizzante, ma l'iperinsulinemia è risultata, in piccoli studi, un predittore di efficacia. Tale utilizzo della metformina non è raccomandato con il fine di ottenere una gravidanza, perché altri farmaci, in particolare il clomifene, sono più efficaci sotto questo profilo. Può però fungere da adiuvante in tali trattamenti e limitare i rischi di sindrome da iperstimolazione ovarica. Inoltre, è utile laddove si desideri ripristinare la funzione ovulatoria a lungo termine, condizione in cui il clomifene non trova indicazione.

Anche l'obesità in quanto tale è un terreno in cui la metformina trova talora impiego, per contrastare le alterazioni metaboliche e per l'azione favorevole sul peso corporeo, per quanto modesta. Tale impiego è raccomandato da varie società scientifiche pediatriche, anche se i dati a sostegno di tale posizione sono limitati. Vanno tenute presenti le difficoltà

di usare altri strumenti farmacologici e di attuare una sostanziale restrizione dietetica in questa età.

Un altro utilizzo off-label razionale della metformina è in presenza di ridotta tolleranza ai carboidrati, per contrastarne la progressione a diabete. La dimostrazione che sotto questo profilo la metformina è efficace ma le modifiche dello stile di vita lo sono di più pone però il farmaco come seconda scelta.

Le condizioni di iperglicemia pre-diabetica si embricano con la sindrome metabolica e anche in questo caso l'uso della metformina appare razionale. Sotto questo profilo la letteratura è però alquanto povera e le evidenze derivano da piccoli studi di intervento di modesta qualità e valutazioni post-hoc in studi disegnati con altri obiettivi.

Nel complesso, la metformina è uno strumento importante nel management del diabete tipo 2. In altre condizioni cliniche caratterizzate da insulinoresistenza le evidenze sono meno solide, ma il ricorso a questo farmaco appare spesso razionale. Un utilizzo migliore richiederà ulteriori progressi nelle conoscenze dei suoi meccanismi d'azione.

L'autore, Paolo Moghetti, dichiara di non avere conflitti di interesse.

Letture consigliate

- Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al (2014) Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* 20:953-966. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.018
- Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, et al (2014) Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 20:853-868. doi: 10.1093/humupd/dmu037
- Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, et al (2016) The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 39:198-205. doi: 10.2337/dc15-0488