

REVIEW ARTICLE

## Metformina: farmaco vecchio, ma molto galante...

**P. Li Volsi<sup>1</sup>, E. Cimino<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Coordinatore Nazionale Gruppo Donna AMD. <sup>2</sup>UOC Medicina Generale ad Indirizzo Metabolico Diabetologico, ASST Spedali Civili di Brescia.

Corresponding author: [pattyliv@yahoo.com](mailto:pattyliv@yahoo.com)

Lo studio osservazionale effettuato da Carolyn Bramante et al. (Studio osservazionale su metformina e rischio di mortalità in pazienti ospedalizzati con COVID-19<sup>(1)</sup>) si pone come scopo di valutare in una ampia casistica di pazienti ricoverati per COVID-19 l'impatto della terapia con metformina sulla riduzione della mortalità e se esista un interazione sesso-specifica.

Come è noto il diabete di tipo 2 (T2DM) e l'obesità sono fattori di rischio significativi per la mortalità in COVID-19. La metformina ha effetti immunomodulatori sesso-specifici che possono spiegare la ridotta mortalità in donne obese con T2DM.

La malattia virale e l'insufficienza respiratoria severa causati dal COVID-19 hanno colpito tutto il mondo. Non sono ancora noti i meccanismi della sua contagiosità e letalità, ma la sua mortalità complessiva si attesta attorno al 5% dei pazienti ospedalizzati.

I primi studi osservazionali identificavano nei pazienti di sesso maschile, ed età avanzata come pazienti ad alto rischio di COVID severo rispetto alle donne. A questo si sono aggiunti precocemente, come fattori di outcome sfavorevole, la presenza di ipertensione, diabete, malattia coronarica, obesità e il fumo, che correlavano con la necessità di ventilazione avanzata.

Le differenze di genere nell'incidenza della patologia COVID correlata possono essere spiegate dalla differenza di accumulo del tessuto adiposo localizzato a livello viscerale e livelli di BMI più bassi negli uomini. La secrezione di citochine infiammatorie (come TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10), di fattori della coagulazione da parte degli adipociti e l'insulino resistenza sono implicati direttamente nella severità e nella mortalità da infezione COVID.

La metformina rappresenta la terapia di prima linea per il diabete mellito tipo 2 (DMT2) e determina una diminuzione dei livelli TNF $\alpha$  e IL-6, così come dei livelli di IL-10, specialmente nelle donne rispetto agli uomini.

La metformina inoltre aumenta i livelli di AMP chinasi (AMPK) che permette l'attivazione di diverse cascate infiammatorie correlate sempre

1. Bramante CT, Ingraham NE, Murray TA, Marmor S, Hovertsen S, Gronski J et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with COVID-19. <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>; this version posted June 28, 2020.



**Copyright** © 2021 Li Volsi. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

agli outcome ed è un altro mediatore importante nella risposta agli effetti del COVID.

Per questi motivi gli sperimentatori si sono interrogati sul ruolo della metformina sul TNF $\alpha$  e altre citochine infiammatorie, sulla tipizzazione del paziente e su come il suo utilizzo potesse cambiare il decorso della patologia COVID-19.

## Metodi

Lo studio retrospettivo analizza i dati di 15380 pazienti raccolti da United Health Group (UHG)'s Clinical Discovery Database ottenuti da 50 stati degli Stati Uniti tra il 1 gennaio 2020 e il 7 Giugno 2020. Modelli di analisi multivariata sono stati condotti per valutare il rischio di mortalità basata sull'uso di metformina e inibitori del tumor necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ) usati come terapia domiciliare in pazienti con T2DM e obesità.

Questo database include inoltre la valutazione di età, etnia, regione di provenienza, dati di laboratorio, farmaci utilizzati.

I pazienti dovevano avere età > 18 anni, essere affetti da DM tipo 2 od obesità da almeno 6 mesi.

L'outcome primario era valutare la mortalità intra ospedaliera; non venivano raccolti dati relative alle complicanze o all'utilizzo di ventilazione meccanica. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati modelli di analisi multivariata.

## Risultati

Tra il 1 Gennaio 2020 e il 7 giugno 2020, sono stati arruolati 15380 individui presenti nel database UHG e ricoverati per COVID-19.

Tra questi il 52.8% erano donne con età media di 70 anni, 6256 (40.7%) aveva una diagnosi di DM2 o di obesità, tra queste 1850 (18.9%) sono morte e 2333 (37.3%) utilizzavano terapia con metformina dal domicilio.

I pazienti che assumevano metformina erano più giovani (73 vs 76 anni), uomini (51.6% vs 44.6%) e con una mortalità ridotta durante il ricovero (17.8% vs 21.3%). Inoltre avevano una minor incidenza di tromboembolismo venoso (2.7% vs 4.1%).

In prima analisi quindi l'utilizzo di metformina si associava a una riduzione della mortalità con OR 0.802 (0.701, 0.917)

I risultati delle analisi multivariate, del propensity score evidenziavano come però la riduzione della mortalità non fosse la stessa in tutti i gruppi osservati.

L'uso di metformina si associava alla riduzione della mortalità in modo statisticamente significativo nelle donne rispetto agli uomini.

Effettuando una ulteriore analisi multivariata sui pazienti che utilizzavano un inibitore anti-TNF $\alpha$  (38 pazienti) si osservava un effetto positivo degli inibitori TNF $\alpha$  con riduzione della mortalità statisticamente significativa, OR 0.19 (0.038, 0.983).

## Discussione

Questo è il primo studio che riporta una riduzione della mortalità nelle donne con T2DM e obesità che assumono metformina in una ampia casistica di pazienti ricoverati per COVID-19. La metformina risultava essere protettiva per le donne in tutta l'analisi multivariata (logistic regression, mixed-effects analysis, Coxproportional-hazards, and propensity-matched models) e il beneficio principale per cui la metformina riduce la mortalità nelle donne rispetto alla popolazione maschile potrebbe essere nel modo in cui agisce in modo differente sulla riduzione di TNF $\alpha$ .

Vi è stata anche un riduzione della mortalità nelle persone in trattamento con inibitori di TNF $\alpha$ , ma non significativa per il ridotto numero di soggetti (38).

Diversi meccanismi possono essere coinvolti nella capacità della metformina di ridurre la severità dell'infezione da COVID: la modulazione del recettore ACE2 (via AMPK), riduzione del rilascio delle citochine (IL6, TNF $\alpha$ , IL-10), miglioramento del rapporto neutrofili/linfociti, miglior controllo glicemico (via AMPK), stabilizzazione dei mastociti, miglioramento della funzione endoteliale con riduzione della trombosi. Anche nei pazienti non diabetici la metformina è in grado di ridurre la risposta infiammatoria mediata dalle citochine che contribuisce alla gravità della patologia COVID correlata.

Nella ricerca di base condotta sui topi si conferma che le citochine abbiano effetti genere specifici; in questo studio la riduzione del TNF $\alpha$  legata alla metformina sembra essere la via primaria di riduzione della mortalità a favore del sesso femminile.

Particolare importanza sembra avere il ruolo della metformina nella modulazione dei mastociti e sulla cascata AMPK, con aumento dell'espressione di ACE2 con ridotto binding di SARS-COV 2 al recettore ACE2.

Riassumendo le differenze fisiologiche genere specifiche nella cascata immunitaria possono spiegare la differenza di mortalità tra i sessi in pazienti affetti da obesità e diabete trattati con metformina e perché questo beneficio non venisse evidenziato negli uomini.

Il fatto che la metformina in uso a domicilio venga ampiamente sospesa all'ingresso in ospedale potrebbe

suggerire che l'effetto protettivo inizi in precedenza, insieme al miglioramento del compenso glicemico. Data la brevità dell'ospedalizzazione per COVID-19 (negli U.S, circa una settimana), gli autori ritengono importanti ulteriori valutazioni per capire quale sia la durata d'uso adeguata a portare benefici nella prevenzione nel COVID-19.

## Limitazioni

La principale limitazione dello studio si basa sulla difficoltà di valutare l'aderenza alla terapia, essendo la metformina un farmaco a basso costo spesso acquistato dal paziente out of pocket, per cui il dato dell'assunzione potrebbe essere sottostimato.

## Conclusioni

In questo ampio studio osservazionale si è potuto osservare come l'utilizzo di metformina specialmente nelle donne obese con T2DM possa ridurre la mortalità in corso di ospedalizzazione per COVID-19. Diversi fattori legati all'assunzione di metformina sono sesso-specifici in particolare la riduzione dei livelli di TNF $\alpha$ , IL-6, e verosimilmente IL-10. Dati questi effetti antinfiammatori della metformina, il suo utilizzo potrebbe essere raccomandato in tutte le categorie di BMI.

## Lecture consigliate

Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020.

Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 382(25):e102, 2020.

Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323:1574-81, 2020.

Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 8(4):e20, 2020.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 382:1708-20, 2020.

Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*. 2020.

Bosch TA, Steinberger J, Sinaiko AR, et al. Identification of sex-specific thresholds for accumulation of visceral adipose tissue in adults. *Obesity*. 23:375-382, 2015.

Liu L, Feng J, Zhang G, et al. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. *Current medical research and opinion* 34:123-129, 2018.

Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med*, 2020.

Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 50:620-32, 2020.

Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation research* 119:652-65, 2016.

Matsiukevich D, Piraino G, Lahni P, et al. Metformin ameliorates gender- and age-dependent hemodynamic instability and myocardial injury in murine hemorrhagic shock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1863(10, Part B):2680-2691, 2017.