

24 GENNAIO 2021



di Dario Voltolini
dario.voltolini@alice.it

PRIMO PIANO \ MEDICINA - Un farmaco antiiperglicemico nato più di 60 anni fa (antitumorale, "anti-age" e anti-Alzheimer) può ridurre drasticamente anche il numero di morti per Coronavirus. Ce ne parla il dott. Lorenzo Bracco

Metformina l'anti-Covid?

NON C'È PERSONA al mondo che non si stia chiedendo quando e come finirà l'incubo del Covid-19. Sarà probabilmente il "come" a definire il "quando" e sul "come" le ipotesi sono molteplici e non si escludono a vicenda.

Prima ipotesi: un giorno il virus si estinguerà da solo, oppure perderà gran parte della sua virulenza. Ciò non esclude di prendere nel frattempo altri provvedimenti per evitare che lo scenario possa diventare drammatico, oltre a tutto non potendo prevedere i tempi del "quando". **Seconda ipotesi:** riuscire ad avere a disposizione su grande scala un antivirale specifico che sconfigga il virus Sars-Cov-2. **Terza ipotesi:** portare all'estinzione il virus con il lockdown, con il distanziamento sociale, con precauzioni e protezioni (lavarsi le mani, usare le mascherine, ecc...), con la quarantena degli ammalati e di coloro che sono venuti recentemente in contatto con loro.

Questa misura si è dimostrata valida per rallentare la diffusione del virus, ma non per ridurla a zero. Ridurre a zero la possibilità di contagio richiederebbe un impegno totale e assoluto da parte di ognuno di noi, con costi psicologici, sociali ed economici pesantissimi: un lockdown totale da prolungare nel tempo finché il virus non si sia estinto da solo. L'attuazione di un tale programma è ulteriormente resa difficoltosa dalla diffusione geografica del virus e, di conseguenza, dall'estrema difficoltà a effettuare ciò a livello mondiale. **Quarta ipotesi:** un vaccino sicuro ed efficace, una sfida per il mondo scientifico.

La Lorenzo Bracco Foundation è dal mese di marzo dello scorso anno che mette la sua energia nella ricerca di soluzioni contro l'attuale pandemia ed è recentissima la pubblicazione, sul "Journal of Medical - Clinical Research and Reviews", del contributo scientifico del dott. Lorenzo Bracco (nella foto) dal titolo **"COVID-19: Can Metformin Dramatically Reduce the Number of Deaths?"** in cui si configura una ulteriore possibilità per fronteggiare l'attuale pandemia. Abbiamo intervistato a questo proposito l'autore.

Dottor Bracco, oltre a queste quattro ipotesi possiamo farne anche altre?

«Sì, sicuramente possiamo fare almeno una quinta ipotesi: cercare se tra i farmaci già presenti nella sterminata farmacia mondiale ve ne sia uno che si riveli utile nell'affrontare la pandemia dovuta al Sars-Cov-2. Da oltre 60 anni esiste un farmaco, forse il più prescritto in tutto il mondo, che è già stato utilizzato da centinaia di milioni di persone e da ognuna di queste, una volta cominciata la terapia, per tutta la vita, cioè in molti casi per decine di anni. Stiamo parlando della metformina, il farmaco antidiabetico per eccellenza - per il diabete mellito di tipo 2, la piaga dei tempi moderni, quello che colpisce soggetti solitamente obesi e con età superiore ai 40 anni - e che ora è usato anche come anti-age, antitumorale e contro il decadimento cognitivo, come vedremo in seguito».

Si tratta di un farmaco dalla lunga storia e particolarmente versatile, vero?

«Esatto. Tutto è cominciato nell'alba dei tempi da una pianta utilizzata nelle medicine popolari da secoli: la Galega Officinalis, nel linguaggio popolare chiamata il Lilla francese o Ruta della capra. Questa pianta contiene sostanze chimiche alcaloidi chiamate biguanidi. Negli anni '20 del secolo scorso, sintetizzando chimicamente le varie biguanidi, si è arrivati a produrre la metformina, una biguanide nuova, non presente nella pianta. Essa fu descritta per la prima volta, nel 1922, in un articolo scientifico da Emil Werner e James Bell. Nel 1929 Slotta e Tschesche avevano già scoperto la sua funzione sulla glicemia, ma il loro studio cadde nel dimenticatoio perché l'uso dell'insulina la fece da padrone. Fu poi il diabetologo francese Jean Sterne a studiare le proprietà anti-iperlipemicizzanti degli alcaloidi ricavati dalla Galega Officinalis, la cui struttura chimica è correlata con la metformina. Successivamente egli lavorò per i laboratori Aron di Parigi e rinvestigò l'uso della metformina e delle altre biguanidi. Fu così che Sterne provò la metformina sugli esseri umani per il trattamento del

diabete. I suoi studi furono pubblicati nel 1957. La metformina, registrata nel British National Formulary nel 1958, cominciò a essere commercializzata in UK da Rona, piccola filiale della Aron. Il grande interesse per la metformina come antidiabetico si ebbe negli anni '70. Nel 1972 fu approvata in Canada. Negli USA la Food and Drug Administration (FDA) l'approvò nel 1994. Il risultato è che la metformina, commercializzata da più di 60 anni, è il farmaco antidiabetico più prescritto nel mondo».

E oltre che nel diabete, in quali patologie questo farmaco ha avuto ottimi risultati?

«Negli ultimi decenni la metformina, da specifico farmaco antidiabetico, si è sorprendentemente rivelata come agente anti-cancro, diminuendone l'incidenza e la mortalità correlata. Ulteriori studi hanno constatato che l'uso della metformina è un fattore positivo contro il cancro

stante assunzione in un contesto pandemico. Infatti un rilascio disregolato ed eccessivo di citochine proinfiammatorie con perdita del controllo regolatorio della loro produzione, sia a livello locale che sistemico, si è visto essere connesso con la gravità del decorso del Covid-19».

Riassumendo: la metformina, dato il suo utilizzo da oltre mezzo secolo su un numero enorme di diabetici, si è rivelata già da tempo come un farmaco molto sicuro i cui effetti collaterali, che a mano a mano si scoprono, sembrano non essere negativi bensì fondamentalmente positivi per la salute anche dei non diabetici: effetti antitumorali, anti obesità e anti-age, allungando anche la durata della vita.

«Infatti i medici già da tempo prescrivono la metformina per questi suoi effetti benefici anche a persone che diabetiche non sono - esempio tipico di medicina traslazionale, ovvero l'uso di una

diagnosi (Charité, Berlino, Germania) di Sars-Cov-2 tramite trascrittasi inversa in tempo reale (RT-PCR). Tutti i pazienti avevano effettuato TAC toracica, di conseguenza è stato possibile quantificare il grasso addominale viscerale (IVA). Per fare ciò è stata selezionata la prima sezione (slice) della TAC in cui era visibile solo l'addome e non più le basi polmonari. Il risultato di questo studio è che per i pazienti Covid-19 il grasso addominale viscerale è un marker di esiti clinici peggiori. Il grasso addominale viscerale in eccesso è il principale secreto di citochine, tra cui l'interleuchina-6. Questa capacità dell'adipocita sarebbe uno dei motivi per i quali gli obesi hanno la proteina C-reattiva (valore usato nella diagnostica medica per valutare il livello di infiammazione) più elevata dei non obesi. I livelli di interleuchina-6 sono risultati aumentati in modo retrospettivo nei non sopravvissuti al Covid-19.

La metformina ha un effetto benefico sul peso corporeo e sulla composizione corporea e il trattamento con metformina ha determinato una significativa riduzione della massa grassa viscerale. Il trattamento a lungo termine con metformina su pazienti con obesità addominale, in associazione con la dieta ipocalorica, ha indotto, rispetto al placebo, anch'esso in associazione con la dieta ipocalorica, una maggiore riduzione del peso corporeo e del grasso addominale, in particolare dei depositi viscerali, con una maggior riduzione della circonferenza addominale. Come prevenzione del Covid-19 e delle sue complicanze si potrebbe ravvisare quindi un'indicazione al trattamento continuativo con metformina in pazienti con obesità e sovrappeso.

Inoltre si è dimostrato che la metformina ha portato un miglioramento significativo nei confronti della resistenza all'insulina e della funzione delle cellule beta del pancreas che la producono. La metformina è associata alla normalizzazione della glicemia e non alla ipoglicemia perché non stimola la secrezione di insulina. La metformina ripristina la normale produzione di insulina riducendo anche l'insulina basale qualora fosse eccessiva. Non dimentichiamo che l'iperinsulinemia induce infiammazione, tanto che da alcuni sarebbe considerata come un fattore di rischio anche per la malattia di Alzheimer.

La metformina, con i suoi meccanismi d'azione complessi - riduzione della neoglicogenesi epatica, tendenza alla normalizzazione della glicemia, riduzione della resistenza all'insulina, solo per citarne alcuni - si è rivelata utile, come abbiamo già detto, contro l'obesità e l'infiammazione che vi è in essa, grazie alla diminuzione delle citochine proinfiammatorie. Vi sarebbe un'ulteriore riprova al vantaggio dell'uso continuativo della metformina anche per la pandemia da Covid-19 - di cui ridurrebbe morbilità, mortalità e danno agli organi - oltre ai riconosciuti benefici anti-age, antitumorali e anti decadimento cognitivo senile. A validazione di quanto detto va citata un'analisi retrospettiva compiuta a Wuhan su pazienti ospedalizzati per Covid-19 dal 27 gennaio 2020 al 24 marzo 2020. Sono stati presi in esame 104 pazienti diabetici in trattamento con metformina e 179 pazienti diabetici senza trattamento con metformina. Al momento del ricovero non c'erano differenze significative tra i due gruppi in termini di sesso, età, malattie sottostanti, gravità clinica e categoria di supporto dell'ossigeno e il gruppo metformina aveva a digiuno un livello di glucosio nel sangue leggermente superiore a quello del gruppo non trattato con metformina. Dopo il ricovero in entrambi i gruppi la glicemia era sotto controllo efficace. La durata della degenza ospedaliera non ha avuto differenze significative tra i due gruppi (21,0 giorni per il gruppo con metformina contro 19,5 giorni per il gruppo in assenza di metformina). Invece significativamente inferiore è stata la mortalità durante la degenza del gruppo metformina (3/104 cioè il 2,9%) rispetto al gruppo senza metformina (22/179 cioè il 12,3%). Il trattamento antidiabetico con metformina è stato associato a una sensibile diminuzione della mortalità (quattro volte di meno) rispetto ai diabetici non trattati con metformina».

Quali sono dunque le conclusioni da trarre?

«In conclusione, in funzione dell'attuale emergenza Covid-19, ha senso valutare l'opportunità della prescrizione medica della metformina in uso continuativo».



al seno, all'ovaia, al polmone e alla prostata. Non c'è da stupirsi, perché l'iperinsulinemia e lo zucchero nel sangue, sui quali la metformina ha un effetto regolatorio e normalizzante, sono fondamentali per il metabolismo della cellula tumorale e in quello dei tessuti infiammati. Infatti sul metabolismo dello zucchero si basa l'esame diagnostico della PET (Tomografia a Emissione di Positroni) usando un radioisotopo legato alla molecola di uno zucchero. Inoltre la metformina si è rivelata utile per migliorare le caratteristiche cliniche e biochimiche della sindrome dell'ovaio policistico.

La metformina ha anche un effetto benefico su diversi fattori di rischio cardiovascolare tra cui la dislipidemia. Già da tempo si è constatato che la metformina anche in soggetti ipertesi di mezza età, non diabetici, non obesi e non fumatori, ha migliorato l'ipertensione e ha ridotto il colesterolo totale e quello LDL, i trigliceridi, l'insulina plasmatica a digiuno e i livelli del peptide C, che nel sangue indica quanta insulina è stata prodotta. Infatti la resistenza all'insulina e l'iperinsulinemia possono svolgere un ruolo importante sia nello sviluppo dell'ipertensione sia nelle alterazioni metaboliche che la accompagnano. Secondo alcuni studi la metformina avrebbe anche un effetto benefico sull'ipertensione polmonare.

Il trattamento costante con metformina si è rivelato utile anche nella prevenzione dell'aterosclerosi e della senescenza vascolare, è associato a una dimensione ridotta dell'infarto miocardico, riduce il rischio di ictus e ne migliora il trattamento, rallenta il declino cognitivo e riduce l'incidenza di demenza. L'azione della metformina si è rivelata utile nella steatosi epatica non alcolica associata all'obesità e contro l'infiammazione connessa con l'obesità. Questo meccanismo antiinfiammatorio avviene per la modulazione e la normalizzazione, grazie alla metformina, della produzione delle citochine proinfiammatorie che nell'obeso sono prodotte in eccesso. La capacità della metformina di modulare e normalizzare la produzione delle citochine infiammatorie, è un'indicazione in più per una sua co-

terapia in ambito multidisciplinare e non solo strettamente per la specialità per cui era nata - forti del fatto che la sicurezza di questo farmaco è già stata comprovata dal numero incredibile di pazienti diabetici che l'hanno assunto, ovvero svariate centinaia di milioni, e dalla durata dell'assunzione, cioè per tutta la vita di ognuno di essi. Inoltre la metformina si è rivelata un farmaco sicuro anche in pazienti che presentano altre patologie, ad esempio epatiche. Precisiamo però che la metformina non è un farmaco da banco, cioè da automedicazione, bensì, come tutti i farmaci, va presa ovviamente sotto controllo medico».

Ci sono controindicazioni all'assunzione della metformina?

«La prescrizione della metformina, come per tutti i farmaci, va fatta dal medico curante, il quale valuterà caso per caso ogni paziente. In ogni caso la metformina è controindicata in presenza di abuso di alcol - sia l'alcolismo conclamato sia il famoso carico alcolico eccessivo del venerdì e del sabato sera - per il rischio aumentato di acidosi lattica, rischio peraltro rarissimo e quasi esclusivamente possibile quando esistono già comprovate controindicazioni mediche per preesistenti gravi danni d'organo».

Come la si somministra?

«La metformina va assunta ai pasti e nella stragrande maggioranza dei casi non dà alcun problema. In un 5% dei casi, soprattutto nella fase iniziale dell'assunzione del farmaco, vi può essere una sensazione di nausea o di gastralgia che solitamente passa seguendo alcune avvertenze, per esempio quella di assumerla a metà del pasto, eventualmente in formulazione solubile».

Ma torniamo al Covid-19.

«E comparso un articolo relativo all'analisi di 150 pazienti con diagnosi di Covid-19, maschi e femmine di cui 64,7% maschi, con un'età compresa tra 22 e 97 anni (età media 64 ± 16 anni), ammessi al Pronto Soccorso dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma durante il mese di marzo 2020. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a due tamponi naso-oro-faringei a intervalli di 24 ore, e i campioni sono stati testati per confermare la