

4. gennaio

## Come funziona veramente la Metformina

*La soluzione di un problema cambia la natura del problema.*

Arthur Bloch

La legge di Murphy

*Il delicato confine tra la soluzione temporanea e l'errore permanente.*

Più di 60 anni fa, Jean Sterne ha segnalato l'uso della metformina per trattare il diabete e il farmaco alla fine è diventato il trattamento più prescritto per questa condizione.



metformina



Terapia per il diabete mellito tipo 2 di primo step

**AZIONI FARMACOLOGICHE:**  
Utilizzazione periferica del glucosio  
Effetto antilipolitico  
Riduce i livelli di glucosio  
Attiva la AMPK  
aumento della  $\beta$ -ossidazione degli FFA,



Sebbene la metformina sia ampiamente utilizzata per il trattamento del diabete non insulino-dipendente, la sua modalità di azione è rimasta da sempre “poco chiara”



Tuttavia, sarebbero passati altri 40 anni prima che **Richard Owen** del *Department of Biochemistry, School of Medical Sciences, University of Bristol*, nel report

*Owen MR, Doran E, Halestrap AP.*

**Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain.**

*Biochem J. 2000 Jun 15;348 Pt 3(Pt 3):607-14.*

Proponesse un meccanismo d'azione: l'inibizione del *complesso I* della catena di trasporto degli elettroni nei mitocondri attraverso un'inibizione autolimitante e dipendente dal tempo della

catena respiratoria che limita la gluconeogenesi epatica aumentando al contempo l'utilizzo del glucosio nei tessuti periferici.

Fu allora generalmente accettato che questa inibizione del complesso I negli epatociti fosse responsabile dell'induzione dell'attivazione dell'adenosina monofosfato chinasi (AMPK), che, a sua volta, inibiva la gluconeogenesi e attivava la glicolisi, riducendo così la glicemia.

Più di recente, tuttavia, questa idea è stata contestata a diversi livelli, mettendo in discussione il ruolo del fegato, dell'AMPK epatica e dell'inibizione del complesso I come modalità d'azione della metformina.

La metformina è tra i farmaci antidiabetici più prescritti, ma il meccanismo molecolare primario con cui la metformina abbassa i livelli di glucosio nel sangue è sconosciuto. Studi precedenti hanno proposto numerosi meccanismi con cui la metformina acuta abbassa il glucosio nel sangue, tra cui l'inibizione del complesso mitocondriale I della catena di trasporto degli elettroni (ETC).



Pochi giorni fa (natale 2024) il team del *Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago*, ha pubblicato su *Science Advances* il report

*Reczek CR et al*

**Metformin targets mitochondrial complex I to lower blood glucose levels.**

*Sci Adv. 2024 Dec 20;10(51):eads5466.*

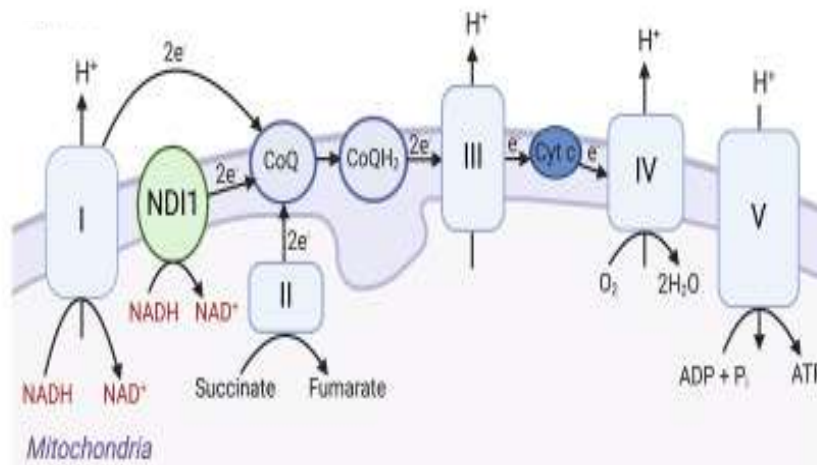
Ha utilizzato topi transgenici che esprimono globalmente la proteina

**NDI1 (Nadh deidrogenasi alternativa interna)**  
di *Saccharomyces cerevisiae*

per determinare se l'effetto di riduzione del glucosio della somministrazione orale acuta di metformina richieda l'inibizione del complesso mitocondriale I della catena di trasporto degli elettroni in vivo.

**NDI1 è un enzima NADH deidrogenasi del lievito** che integra la perdita della funzione di trasporto degli elettroni del complesso mitocondriale I dei mammiferi ed è insensibile agli inibitori farmacologici del complesso mitocondriale I, tra cui la metformina.

### Ricostruzione semplificata della catena di trasporto degli elettroni mitocondriali (complessi da I a IV)



Il complesso I ossida il NADH a NAD<sup>+</sup> e pompa le proteine fuori dalla matrice. Allo stesso modo, NDI1 genera NAD<sup>+</sup> ma non pompa le proteine. La metformina inibisce entrambe le funzioni del complesso I ma non inibisce NDI1. La capacità dell'espressione globale di NDI1 di prevenire gli effetti ipoglicemizzanti della metformina implica quindi l'inibizione del complesso I come meccanismo d'azione del farmaco. Q, ubiquinone.

Il team di Chicago ha dimostrato che **l'espressione di NDI1 attenua la capacità della metformina di abbassare i livelli di glucosio nel sangue in condizioni di dieta standard e ricca di grassi.** Viene così confermato che la somministrazione orale acuta di metformina agisce sul complesso mitocondriale I, abbassando la glicemia tramite l'inibizione del complesso I

### A proposito della METFORMINA



La metformina, un farmaco comunemente utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, ha guadagnato interesse nella comunità scientifica per il suo potenziale ruolo come agente anti-invecchiamento. Questo interesse è stato stimolato da una crescente base di ricerche che suggerisce che la metformina potrebbe influire positivamente sull'assetto lipidico e altri processi biologici associati all'invecchiamento.

#### Effetti sull'Assetto Lipidico

Diversi studi hanno evidenziato come la metformina possa esercitare effetti favorevoli sull'assetto lipidico, riducendo i livelli di colesterolo totale, LDL (lipoproteine a bassa densità) e trigliceridi, e aumentando i livelli di HDL (lipoproteine ad alta densità).

Questi cambiamenti nell'assetto lipidico sono associati a una riduzione del rischio cardiovascolare, un beneficio particolarmente importante dato che le malattie cardiovascolari sono una causa primaria di morbilità e mortalità tra gli anziani.

### Inibizione dell'Invecchiamento e della Senescenza Cellulare

La metformina è stata inoltre collegata all'inibizione della senescenza cellulare, un processo nel quale le cellule cessano di dividersi e contribuiscono all'invecchiamento e alla disfunzione tissutale. Attraverso la modulazione di pathway come AMP-activated protein kinase (AMPK) e mTOR, la metformina può promuovere l'autofagia, un meccanismo cellulare di "pulizia" che rimuove componenti danneggiate e contribuisce alla manutenzione della funzione cellulare.

### Studi e Ricerche Correnti sulla Metformina

La metformina è al centro di numerosi studi clinici che mirano a valutare i suoi effetti anti-invecchiamento in popolazioni non diabetiche. Il più noto di questi studi è il TAME (Targeting Aging with Metformin), che cerca di determinare se la metformina può estendere la durata della vita sana, ritardando l'insorgenza di malattie legate all'età come il diabete, le malattie cardiovascolari e il cancro.

Sebbene l'evidenza corrente sia promettente, è importante sottolineare che **la metformina è ancora un farmaco con indicazioni specifiche per il diabete**. L'uso della metformina come agente anti-invecchiamento deve essere basato su ulteriori ricerche e dovrebbe sempre avvenire sotto la **supervisione di un professionista sanitario**. L'interesse per la metformina come molecola antiaging riflette una tendenza più ampia nella medicina moderna di esplorare interventi che non solo prolungano la vita, ma **migliorano anche la qualità della vita negli anni anziani**. Con i progressi continui nella ricerca biogerontologica, sostanze come la metformina potrebbero un giorno diventare parte di un regime terapeutico progettato per combattere l'invecchiamento e promuovere la longevità in buona salute.

### Può essere utile consultare:

Triggle CR et al.

**A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan.**

Metabolism. 2022 Aug;133:155223.

Xenos D et al.

**A blast from the past: To tame time with metformin.**

Mech Ageing Dev. 2022 Dec;208:111743.

Onken B et al

**Metformin treatment of diverse Caenorhabditis species reveals the importance of genetic background in longevity and healthspan extension outcomes.**

Aging Cell. 2022 Jan;21(1):e13488.

Kulkarni AS et al.

**Benefits of Metformin in Attenuating the Hallmarks of Aging.**

Cell Metab. 2020 Jul 7;32(1):15-30.

Barzilai N et al.

**Metformin as a Tool to Target Aging.**

Cell Metab. 2016 Jun 14;23(6):1060-1065.