

SURVEY

Metformina: indagine conoscitiva Metformin: a survey

Stefano De Riu¹, Walter Baronti², Alberto De Micheli³

¹Servizio di Diabetologia, Napoli 1 Centro. ²Unità Operativa Complessa Diabetologia, Ospedale Misericordia di Grosseto, USL Sud Est Toscana. ³ACISMOM, Genova.

Corresponding author: essederiu@libero.it

Abstract

AIM Aim of this survey is to explore the use of metformin in its standard and extended-release formulation in a community of Italian diabetes specialists.

METHODS We collected data about metformin prescription and use in our clinics administering a 13 questions web questionnaire to the members of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD). The questionnaire investigates the use of metformin and focuses on the use of prolonged-release metformin.

RESULTS 253 doctors participated in the survey. Most doctors prescribe metformin gradually until the effective dose is reached. Most participants (82.2%) recommend taking metformin with food. 70.4% of the participants believe that the use of metformin in pre-diabetes is justified even if the treatment is to be considered off-label and the same percentage believes that the drug induces negligible effects on the reduction of body weight.

Interestingly, as many as 77% of participants suggest discontinuing metformin before a contrast test, 80% prescribe extended-release metformin when standard metformin has triggered adverse effects. In their opinion, this formulation increases patient compliance and almost always resolves/ improves gastrointestinal symptoms. Interestingly, 50% of diabetologist recommend taking tables once a day; the others, suggest twice a day.

32.8% of the participants prescribe extended-release metformin for its easier use. Finally, the diabetologists prefer using metformin with other hypoglycemic agents at diabetes onset if the patient has marked hyperglycemia or an ongoing cardiovascular disease.

CONCLUSIONS The present survey shows that there is a difference in the use and prescription of metformin in its two formulations, standard and slow-release.

Usually, slow-release metformin meets with greater prescribing approval due to the fewer side effects, the easier handling, and the greater patient satisfaction. However, it should be noted that metformin remains the drug of first choice in Italy.

KEY WORDS metformin extended-release; metformin immediate-release; diabetologists.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation De Riu S., Baronti W., De Micheli A. Metformina: indagine conoscitiva. JAMD 26:51–56, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.1.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2023

Accepted May, 2023

Published June, 2023

Copyright © 2023 De Riu S. 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.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

Riassunto

SCOPO Indagare sull'utilizzo della metformina e delle sue forme a rilascio immediato o prolungato in una comunità di diabetologi italiani.

METODI È stato distribuito ai diabetologi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) un questionario via web composto da 13 domande, nato dalla esigenza di valutare la modalità di prescrizione e di utilizzo della metformina nei nostri ambulatori. La prima parte del questionario indaga sull'utilizzo della metformina in generale, la seconda parte invece si concentra sull'utilizzo o preferenza eventuale della metformina a rilascio prolungato.

RISULTATI All'indagine hanno partecipato 253 medici. La maggioranza dei medici prescrive la metformina gradualmente fino al raggiungimento della dose ritenuta efficace.

La maggioranza dei partecipanti (82,2%) consiglia l'assunzione della metformina a stomaco pieno mentre la rimanente parte ritiene che non esistano particolari indicazioni. Il 70,4% dei partecipanti ritiene giustificato usare la metformina nel pre-diabete anche se il trattamento è da considerarsi off-label; la stessa percentuale ritiene che il farmaco induca effetti sulla riduzione del peso corporeo di entità trascurabile.

È interessante notare come ben il 77% dei partecipanti sospenda la metformina, in ogni occasione, prima di un esame contrasto grafico.

L'80% reputa che la metformina a rilascio prolungato trovi giusta prescrizione laddove la metformina a rilascio immediato abbia dato effetti avversi, che gli stessi eventi si risolvano quasi sempre e che, comunque, questa formulazione aumenti la compliance del paziente.

È interessante sottolineare/considerare che di fronte alla domanda "quando prescrivi la metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 grammi" il 50% ha risposto in un'unica soluzione, il rimanente in due soluzioni.

Il 32,8% dei partecipanti asserisce di prescrivere unicamente metformina a rilascio prolungato per una maggiore semplicità di uso.

Infine, si preferisce usare la metformina in neo-diagnosi associata ad altri ipoglicemizzanti se il paziente presenta spiccata iperglicemia o ha una malattia cardiovascolare in atto.

CONCLUSIONI La presente indagine evidenzia come esista eterogeneità di utilizzo e di prescrizione della metformina nelle sue due forme, a rilascio immediato e modificato.

La percezione generale è che la metformina a rilascio modificato riscontri un maggiore gradimento prescrittivo per i minori effetti collaterali manifestati, per la maggiore maneggevolezza e per un maggiore gradimento del paziente.

Comunque è doveroso notare come la metformina rimanga e sia il farmaco prescritto di prima scelta dalla diabetologia italiana.

PAROLE CHIAVE metformina a rilascio immediato; metformina a rilascio modificato; diabetologi.

Introduzione

La metformina è un farmaco sicuro e maneggevole, universalmente usato per la cura del diabete mellito tipo 2. Si calcola che al mondo sia utilizzato da 200 milioni di pazienti.

All'avvio della terapia si possono manifestare sintomi gastroenterici che rappresentano la principale limitazione al suo utilizzo: nel 30-40% delle casistiche nausea, inappetenza, pirosi, vomito e diarrea possono seguire l'assunzione della terapia⁽¹⁾.

La metformina non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia, non induce aumento di peso, ha un costo molto contenuto, caratteristiche che la rendono adatta al tipico paziente diabetico di tipo 2, in sovrappeso e insulinoresistente^(2,3).

L'effetto ipoglicemizzante della metformina è dose correlato⁽⁴⁾: l'efficacia è già evidente al dosaggio di 500 mg/die con possibilità di aumento fino a 2500 mg giornalieri in presenza di iperglicemia più severa. La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti diabetici in trattamento con metformina, variabile tra 0,8 e 1 punto percentuale, è simile a quella riscontrabile durante trattamento con altri ipoglicemizzanti orali efficaci.

Una nuova formulazione slow release (SR), ovvero a lento rilascio, della metformina è disponibile dal 2013 in Italia⁽⁵⁾.

Rispetto alla formulazione convenzionale a rilascio immediato, quella SR offre alcuni vantaggi, primo tra tutti la possibilità di assumere il farmaco una sola volta al giorno ma anche una migliore tollerabilità a livello gastrointestinale a parità di efficacia. Una recente review⁽⁶⁾ ha sottolineato come le due formulazioni abbiano una sovrapponibile efficacia nel migliorare il compenso glicemico ma la compliance dei pazienti in trattamento con la formulazione SR fosse molto migliore.

L'obiettivo di questo studio è indagare sull'utilizzo della metformina nelle sue forme a rilascio immediato o prolungato in una comunità di diabetologi italiani.

Materiali e metodi

Informazioni sulla prescrizione e l'utilizzo della metformina sono state ottenute distribuendo ai diabetologi dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) un questionario via web composto da 13 domande (Tabella 1) nato dalla esigenza di valutare la modalità di prescrizione e di utilizzo della metformina nei nostri ambulatori.

A tutti i soci di AMD è stata inviata, una prima volta e con successivi richiami, una e-mail che invitava a rispondere al questionario, disponibile nel periodo da giugno a settembre 2022.

Il questionario indaga sull'utilizzo della metformina in generale e si concentra sull'utilizzo o preferenza eventuale della metformina a rilascio prolungato.

I risultati per ciascuno dei quesiti posti vengono presentati in valori percentuali.

Risultati

Hanno risposto al questionario 253 medici diabetologi iscritti all'AMD.

Alle domande 1 e 2 sulla modalità di prescrizione della metformina il 93,7% dei diabetologi risponde

di incrementare gradualmente il dosaggio, seppure con tempistiche diverse (Figura A in Appendice on line); l'82% consiglia di assumere il farmaco a stomaco pieno (Figura B in Appendice on line).

Il 70,4% dei diabetologi ritiene che la metformina possa trovare giusto utilizzo in condizione di pre-diabete, seppure al momento off label (Figura 1). La maggioranza dei diabetologi ritiene, sulla base della sua esperienza che la metformina abbia un effetto sulla riduzione del peso, tuttavia trascurabile (Figura C in Appendice on line).

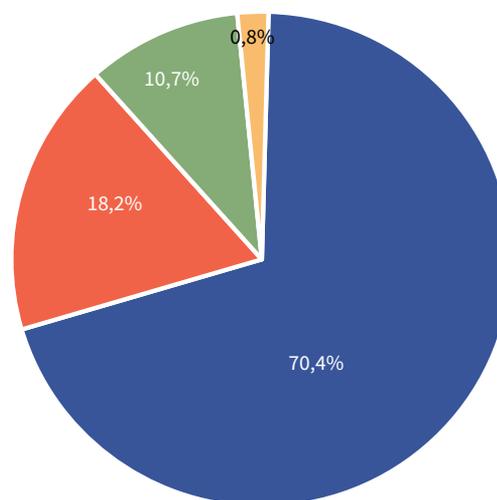
Il 77,1 % dei diabetologici sospende la metformina in caso di somministrazione di mezzi di contrasto iodati. Inoltre il 7,5% dei diabetologi ritiene che non esista indicazione alla sospensione (Figura D in Appendice on line).

Infine, lo 82,6% dei diabetologici correttamente sospende la metformina per valori di VFG minori di 30 ml/min, mentre il 15,4% cautelativamente la sospende al di sotto di VFG 60 ml/min (Figura E in Appendice on line).

Nel diabete neo-diagnosticato la metformina viene associata ad altri farmaci dal 44,7% dei diabetologi in caso di spiccata iperglicemia, dal 44% in presenza di malattia cardiovascolare e dal 5,5% per protezione renale (Figura F in Appendice on line).

Tabella 1 | Domande del questionario distribuito.

- 1) Con quale modalità prescrivi metformina?
- 2) Quando consigli di assumere la metformina?
- 3) Ritieni che in condizioni di prediabete l'uso della metformina potrebbe apportare dei benefici?
- 4) Oltre al controllo glicemico, nella tua esperienza, la metformina ha mostrato effetti anche sulla riduzione del peso corporeo?
- 5) Sospendi la metformina prima di eseguire un esame contrastografico iodato per via endovenosa nella tua pratica ambulatoriale?
- 6) Qualora il dosaggio della metformina a rilascio immediato non sia tollerato, impedendo così un adeguato controllo glicemico, a quale strategia ricorri più frequentemente?
- 7) Per quali motivi preferisci usare metformina a rilascio modificato?
- 8) Quando prescrivi la metformina a rilascio modificato alla dose di due grammi?
- 9) In quali casi prescrivi la metformina a rilascio modificato?
- 10) Nella tua esperienza la metformina a rilascio modificato risolve gli effetti collaterali del farmaco?
- 11) A quali dosi massime prescrivi la metformina a rilascio modificato?
- 12) Nella neo-diagnosi di diabete associ la metformina ad altri farmaci?
- 13) A quale valore di filtrato glomerulare sospendi la metformina?



- Si, ma il trattamento è da considerarsi off-label
- Si, come previsto anche dalle attuali linee guida
- Probabilmente no
- Sicuramente no

Figura 1 | Ritieni che in condizioni di prediabete l'utilizzo della metformina potrebbe apportare dei benefici?

Quando la metformina a rilascio immediato non è tollerata lo 80% dei diabetologi utilizza la metformina a rilascio prolungato e solo il 20 % sostituisce la metformina direttamente con altri farmaci (Figura G in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato è preferita sia per la riduzione degli effetti collaterali che per la migliore compliance del paziente (Figura 2).

Lo 83,8% dei diabetologi prescrive la metformina rilascio prolungato ad una dose massima di 2 g al giorno (Figura H in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 g è prescritta una volta al giorno soltanto dal 41,5% dei diabetologi (Figura I in Appendice on line) ed è ritenuta risolvere nella maggioranza dei casi gli effetti collaterali: il 78,3% dei diabetologi afferma che la metformina a rilascio prolungato risolve gli effetti indesiderati della metformina, mentre per il 19,4 è risolta solo la minoranza dei casi (Figura 3).

Soltanto il 32,8% dei diabetologi prescrive in prima battuta la metformina a rilascio prolungato (Figura 4).

Discussione

Le indicazioni sul dosaggio e l'assunzione della metformina sono sostanzialmente rispettate dai diabetologi italiani: il 93,7% dei diabetologi risponde di incrementare gradualmente il dosaggio, seppure con tempistiche diverse (Figura A in Appendice on line); l'82% consiglia di assumere il farmaco a stomaco pieno. (Figura B in Appendice on line). Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) del-

la metformina⁷ prevede una dose iniziale di metformina di 500 mg o 850 mg di metformina cloridrato 2 o 3 volte al giorno somministrati durante o dopo i pasti con un incremento della dose dopo 10 - 15 giorni in base agli esiti delle misurazioni della glicemia ed indica genericamente un lento incremento della dose per determinare un miglioramento della tollerabilità gastrointestinale. Questo può spiegare l'eterogeneità dei comportamenti dei diabetologi.

L'88,6 % dei diabetologi ritiene che la metformina possa trovare giusto utilizzo in condizione di alto rischio di diabete, seppure al momento tale indicazione sia off label (70,4%, Figura 1)⁽⁷⁾. Ciò è in linea, ad esempio, con gli ADA Standard 2023⁽⁸⁾ e rispetta le attuali indicazioni ufficiali italiane sull'uso della metformina.

La maggioranza dei diabetologi ritiene, sulla base della sua esperienza, che la metformina abbia un effetto sulla riduzione del peso, tuttavia trascurabile (Figura C in Appendice on line). L'esperienza clinica dei diabetologi italiani è quindi perfettamente allineata alla maggior parte dei dati della letteratura, in cui l'uso della metformina è stato associato a stabilizzazione o modesta perdita del peso corporeo⁽⁶⁾.

Nel diabete neo-diagnosticato la metformina viene associata ad altri farmaci dal 44,7% dei diabetologi in caso di spiccata iperglicemia, dal 44% in presenza di malattia cardiovascolare e dal 5,5% per protezione renale (Figura F in Appendice on line).

Questa prassi è in linea con quanto suggerito dalle recenti linee guida nazionali. Il minor rilievo dato alla associazione con altri farmaci per la protezione renale potrebbe essere correlato al fatto che i dati

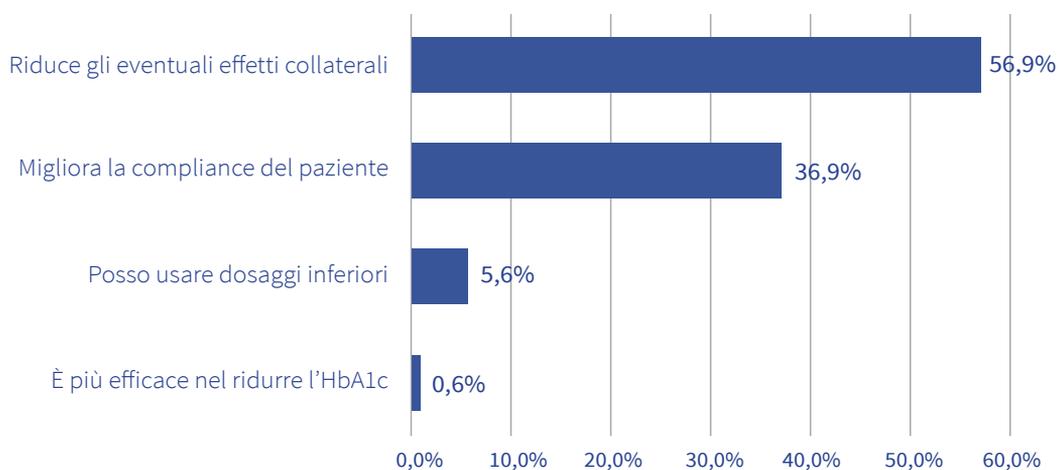


Figura 2 | Per quale dei seguenti motivi preferisci usare metformina a rilascio prolungato?

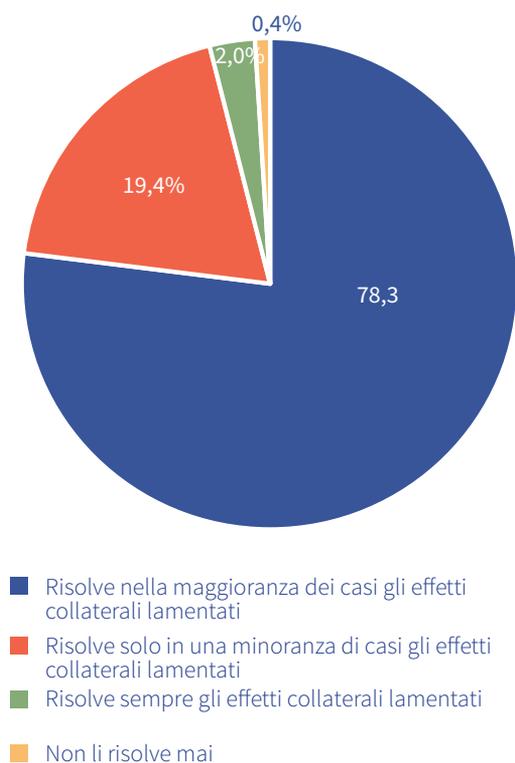


Figura 3 | Risoluzione di effetti indesiderati della metformina a rilascio prolungato.

di letteratura relativi sono più recenti di quelli sulla protezione cardiovascolare.

Il 77,1 % dei diabetologi correttamente sospende la metformina in caso di somministrazione di mezzi di contrasto iodati, seguendo le indicazioni del RCP⁽⁷⁾. Ricordiamo comunque che una comunicazione di AMD del 2016 raccomanda di sospendere la metformina solo per valori di VFG inferiori a 60 ml/min⁽⁹⁾, riprendendo una indicazione della Food and Drug Administration (FDA)⁽¹⁰⁾. Il 7,5% ritiene, per altro, che non esista indicazione alla sospensione (Figura D in Appendice on line). Anche se 77,1% è una percentuale sufficientemente elevata, sarebbe opportuno, dati i rischi gravi, anche se non frequentissimi, che si raggiungesse l’unanimità.

Infine, l’82,6% dei diabetologi correttamente sospende la metformina per valori di VFG minori di 30, mentre comunque il 15,4% cautelativamente la sospende al di sotto di VFG 60 ml/ min (Figura E in Appendice on line). Nonostante il RCP della metformina sia decisamente chiaro in proposito⁷, la maggior cautela presente nel 15% dei diabetologi potrebbe essere legata ad informazioni e dati ormai considerati obsoleti sui rischi della metformina.

Soltanto il 32,8% dei diabetologi prescrive in prima battuta la metformina a rilascio prolungato (Figura 4). L’80% la utilizza se la metformina a rilascio immediato non è tollerata e solo il 20 % sostituisce la metformina direttamente con altri farmaci (Figura G in Appendice on line).

La metformina a rilascio prolungato è preferita sia per la riduzione degli effetti collaterali che per la migliore compliance del paziente (Figura 2), ed è ritenuta risolvere nella maggioranza dei casi gli effetti collaterali (Figura 3).

Per altro la metformina a rilascio prolungato alla dose di 2 g è prescritta una volta al giorno soltanto dal 41,5% dei diabetologi, che non paiono quindi generalmente apprezzare i vantaggi della mono somministrazione (Figura I in Appendice on line)

Le risposte indicano una buona aderenza alle indicazioni del RCP ed un apprezzamento da parte dei diabetologi italiani della metformina a rilascio prolungato. La bassa percentuale di diabetologi che usa in unica somministrazione al giorno dosi di 2 g di metformina a rilascio prolungato potrebbe suggerire l’esperienza di una inadeguata efficacia in mono somministrazione del farmaco a queste dosi, secondo anche quanto previsto dal RCP: «se non si raggiun-

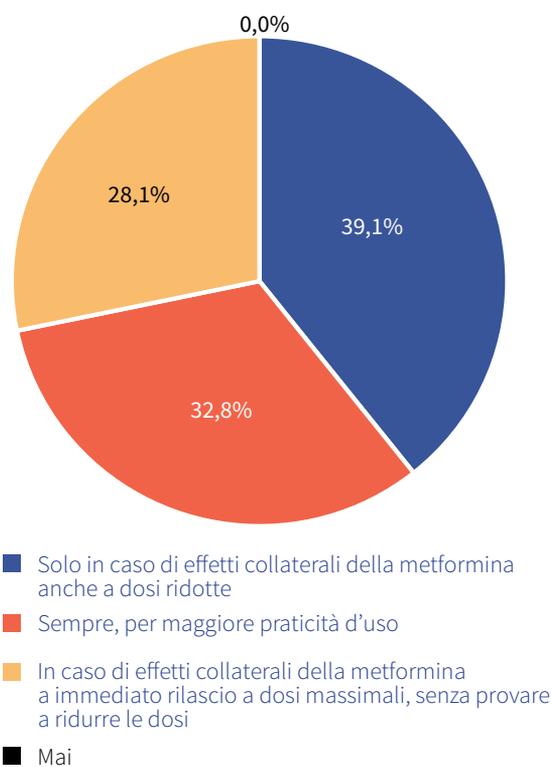


Figura 4 | Quando prescrivere metformina a rilascio prolungato.

ge il controllo della glicemia con 2000 mg in un'unica somministrazione giornaliera, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con 1000 mg, due volte al giorno, assunto con il cibo». Inoltre, la bassa percentuale di mono somministrazioni potrebbe essere in parziale contraddizione con la migliore compliance dei pazienti apprezzata dai diabetologi. Il punto di forza di questo studio è di essersi rivolto ad una platea vasta di specialisti, i punti di debolezza sono la percentuale non elevata di chi ha risposto e soprattutto la mancanza di informazioni sulle esperienze ed opinioni dei Medici di Medicina generale. Una survey rivolta ai medici di Medicina generale potrebbe essere una prossima ipotesi di lavoro.

Conclusioni

La metformina rimane ed è il farmaco prescritto di prima scelta dalla diabetologia italiana.

Globalmente i diabetologici italiani utilizzano correttamente ed apprezzano sia la metformina che la metformina a rilascio prolungato e la maggioranza delle prassi appaiono adeguate alle linee guida ed alle indicazioni ufficiali sui farmaci.

L'indagine evidenzia come esista una differenza di utilizzo e di prescrizione della metformina nelle sue due forme, a rilascio immediato e modificato.

La percezione generale è che la metformina a rilascio modificato riscontri gradimento prescrittivo per i minori effetti collaterali manifestati, per la maggiore maneggevolezza e per un maggiore gradimento del paziente.

Si ringrazia Savio Pharma per il supporto non condizionante.

Bibliografia

1. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother* 13: 1797-805, 2012.
2. Corigliano G, Corigliano M, Strollo F, De Riu S. The role of metformin in the light of the most recent Guidelines. *JAMD* 23:61-66, 2020.
3. Wu H, Esteve E, Tremaroli V et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med* 23:850-58, 2017.
4. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 12:235-46, 1981.
5. Giorda CB. La metformina slow release (SR): una nuova formulazione per migliorare i problemi di tollerabilità e di aderenza della metformina tradizionale. *JAMD* 17:78-83, 2014.
6. Jixue Tan, Yang Wang, Song Liu, Qingyang Shi Xu Zhou, Yiling Zhou, Xiaoling Yang, Pingshan Chen and Sheyu Li. Long-Acting Metformin Vs. Immediate Release in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 12:669814, 2021
7. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=017758>
8. ElSayed Nuha A, Aleppo G, Aroda Vanita R, Bannuru Raveendhara R, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahald P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. on behalf of the American Diabetes Association. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities. *Standards of Care in Diabetes—2023* https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S41/148039/3-Prevention-or-Delay-of-Type-2-Diabetes-and-Comorbidities.
9. <https://aemmedi.it/sicurezza-della-metformina-nellinsufficienza-renale-quali-novita/1> luglio 2016 (Gruppo ComunicAzione).
10. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin>, 2017.

Appendice

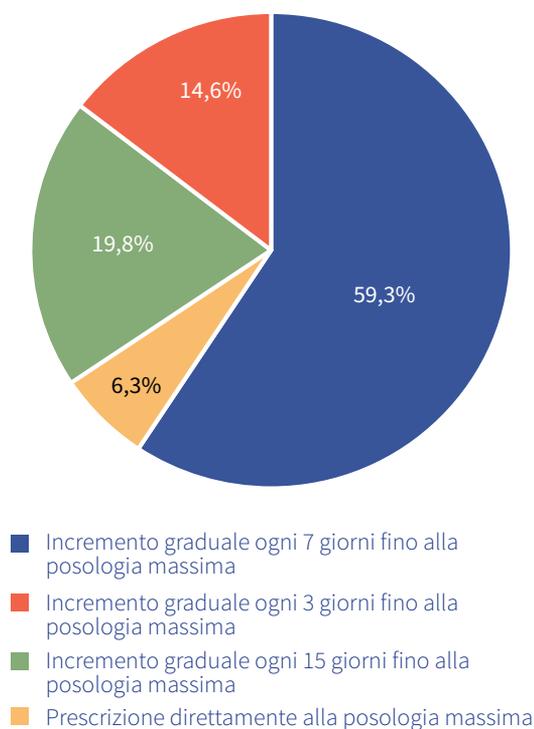


Figura A | Con quale modalità prescrivere metformina?

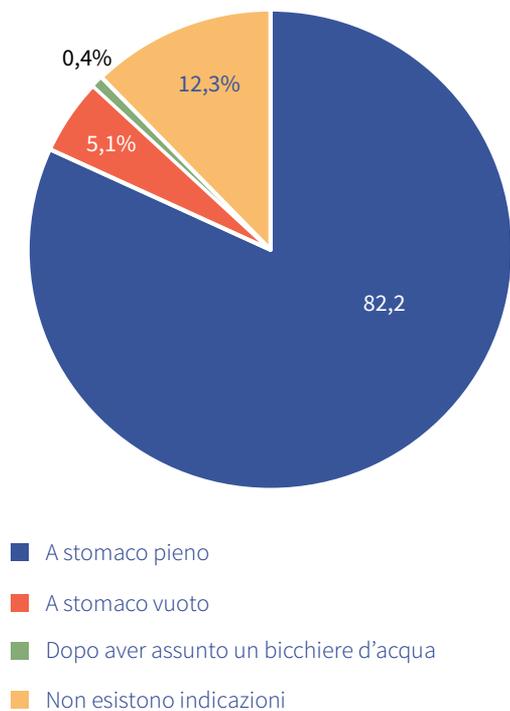


Figura B | Quando consigli di assumere la metformina?

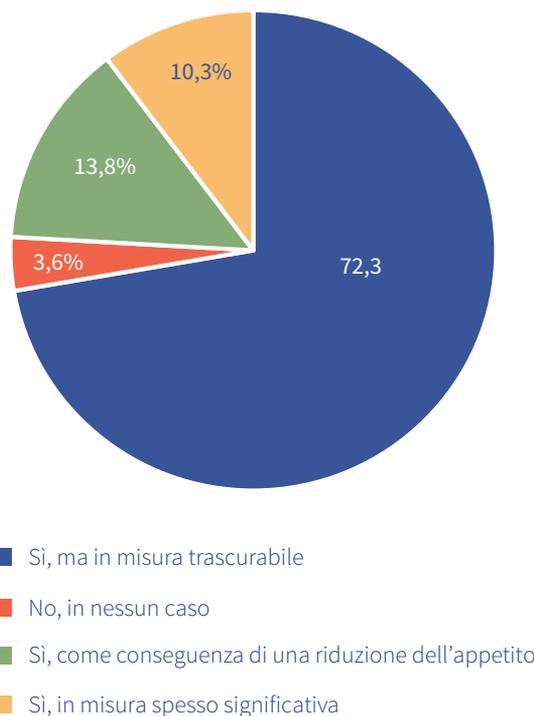


Figura C | Oltre al controllo glicemico, nella tua esperienza la metformina ha mostrato effetti anche sulla riduzione del peso corporeo?

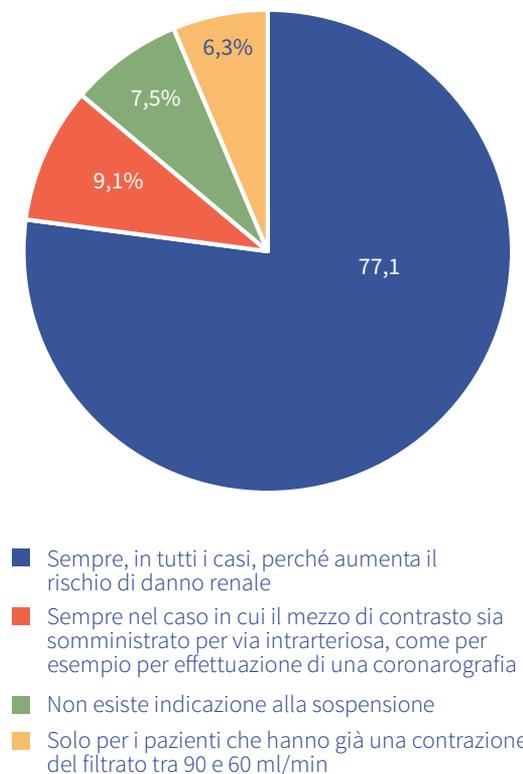


Figura D | Sospendi la metformina prima di eseguire un esame contrastografico iodato per ev nella tua pratica ambulatoriale?

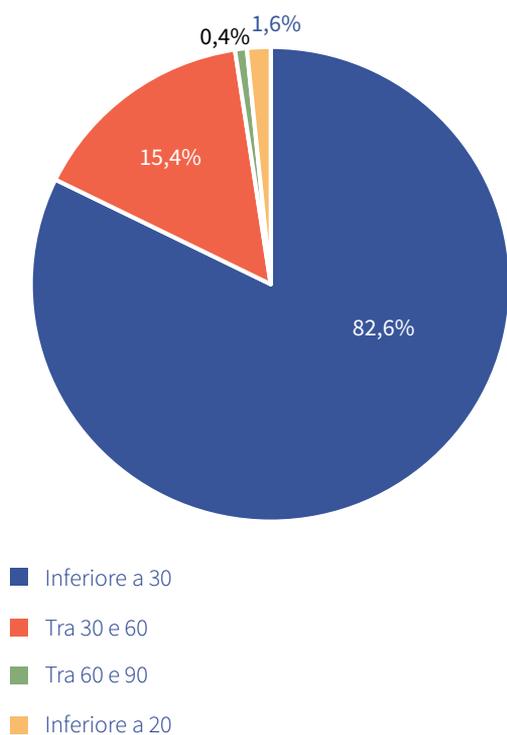


Figura E | A che valore di filtrato sospendi la metformina?

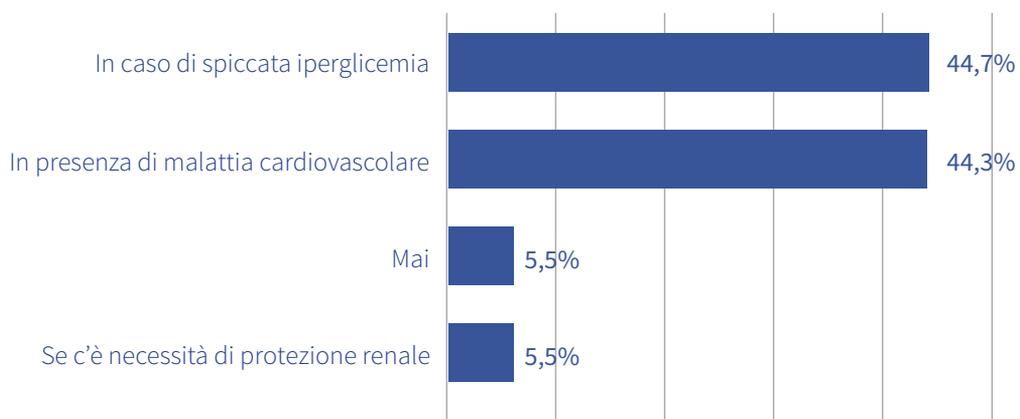


Figura F | Nella neodiagnosi di diabete associ la metformina ad altri farmaci?

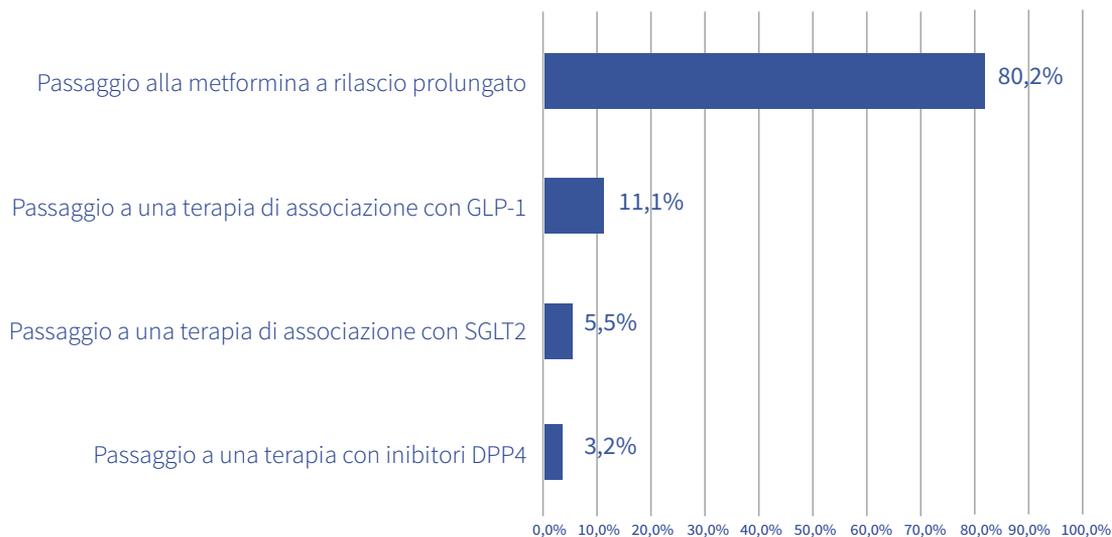
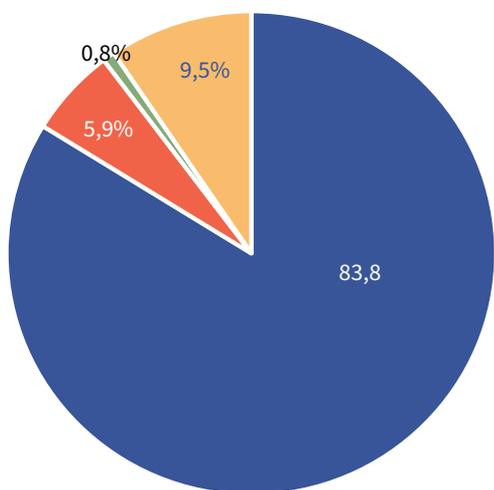
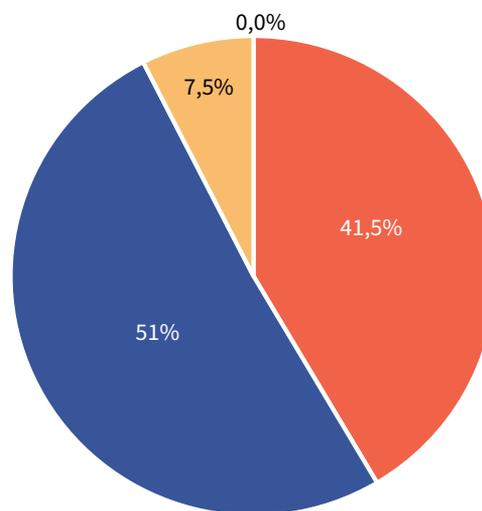


Figura G | Qualora il dosaggio necessario di metformina a rilascio immediato non sia tollerato, impedendo così l'adeguato controllo glicemico, a quale strategia ricorri più frequentemente?



- 2 grammi
- 2,5 grammi
- 3 grammi
- 1,5 grammi

Figura H | A quali dosi massime prescrivi la metformina a rilascio prolungato?



- 2 volte al giorno
- Una volta al giorno
- Non prescrivo 2 grammi di metformina
- 3 volte al giorno

Figura I | Quando prescrivi la metformina a rilascio prolungato alla dose 2 grammi?