

con quello per altre patologie come ipertensione arteriosa e test per lipidi.

**Conclusioni.** Gli autori ammettono che per confermare i risultati è necessario un trial clinico ma riconoscono la difficoltà di realizzazione concreta anche per le difficoltà di realizzare un follow-up di 50 anni in una coorte di 325.000 persone ed il fondato rischio di non evidenziare alcuna differenza tra differenti strategie. Pertanto il solo modo di analizzare gli effetti della sequenza di screening per il diabete tipo 2 rimane il modello matematico. In un commento pubblicato su The Lancet il 17 aprile 2010, il dott Guy Rutten dell' University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences Primary Care, Utrecht Netherlands,

puntualizza che i risultati dello studio descritto nel lavoro di Kahn et al su una popolazione degli Stati Uniti, sono difficilmente applicabili alle popolazioni europee o asiatiche, considerate le differenti origini etniche e la diversa organizzazione del Sistema Sanitario e sottolinea come "Ulteriori analisi di popolazione o di sistemi sanitari diversi da quello americano potrebbero essere utili per un applicazione del modello di Archimede nella costruzione di linee guida per la prevenzione del diabete anche in altre popolazioni" Bibliografia Eddy

**Messaggio chiave.** Attivare uno screening del diabete tra la popolazione normale è utile, è cost-effective, può ridurre le complicanze micro, macrovascolari e la mortalità.

## La Metformina? Meglio SUBITO!

A cura di Valeria Manicardi  
Dipartimento di Medicina Ospedale  
di Montecchio, AUS Reggio Emilia



**Messaggio chiave:** La Metformina nel Diabete di Tipo2 : meglio SUBITO!

Lo studio pubblicato su *Diabetes Care* il 33 marzo 2010 a cura di Gregory A. Nichols, Portland, Oregon, "Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice" affronta il tema della secondary failure alla Metformina, utilizzata come primo farmaco nel Diabete Tipo 2 in una vasta popolazione del mondo reale. Obiettivo dello studio è valutare la "durability" della risposta alla metformina in monoterapia all'inizio della storia di malattia in una vasta popolazione non selezionata e di individuare i fattori che ne condizionano eventualmente la secondary failure.

Con un disegno di coorte osservazionale, sono stati identificati 3388 Diabetici Tipo 2 che hanno iniziato la Metformina in monoterapia come primo farmaco tra il gennaio 2004 e il dicembre 2006; da questo campione sono stati selezionati coloro che hanno avuto una risposta ottimale, cioè HbA1c < a 7%, mentre sono stati eliminati coloro che non hanno raggiunto il goal standard di HbA1c. Le variabili prese in considerazione sono state età e durata del diabete all'inizio del trattamento con Metformina, HbA1c, BMi, l'assetto lipidico, valori pressori e filtrato glomerulare all'inizio del trattamento con Metformina.

La secondary failure alla metformina è stata definita come:  
1 - aggiunta (o sostituzione) di un altro ipoglicemizzante orale o

2 - un valore confermato di HbA1c =>a 7,5%.

Dei 1799 diabetici tipo 2 entrati nello studio il 42% (n° 748 pazienti) sono andati incontro a secondary failure tra il 2° e il 5° anno di follow-up, con una frequenza del 17% per anno, mentre 1051 pazienti non hanno avuto failure. L'analisi della durata della efficacia della metformina è stata calcolata misurando il tempo dal primo valore di HbA1c < a 7%, fino alla failure valutata a fine osservazione. Il modello di regressione logistica è stato applicato alle variabili in esame simultaneamente, per valutarne il con-

tributo indipendente alla failure. L'età più giovane (57,7 vs 59,2 anni), ma la durata di malattia più lunga (26,5 vs 21,4 mesi) e l'HbA1c più elevata (8,2 vs 7,9%) caratterizzano il gruppo andato incontro a secondary failure alla metformina, in media dopo 16,9 mesi di trattamento. Il gruppo che non è andato in failure è stato seguito per 27,6 mesi. Dei 748 pazienti in failure il 70% ha avuto valori di HbA1c > a 7,5% e il 30% ha aggiunto un secondo farmaco.

C'è una grande variabilità nel tempo intercorso tra la diagnosi e l'inizio della terapia con Metformina: nel 40% dei pazienti la Metformina è stata iniziata entro 3 mesi dalla diagnosi, ma nel 25% dei pazienti è stata iniziata dopo 36 mesi e oltre.

Così come c'è una grande variabilità di valori di HbA1c all'inizio della terapia con Metformina: il 27% dei pazienti ha iniziato la Metformina con valori di HbA1c < a 7%, mentre il 23% l'ha iniziata con valori => a 9%

I risultati più interessanti sono:

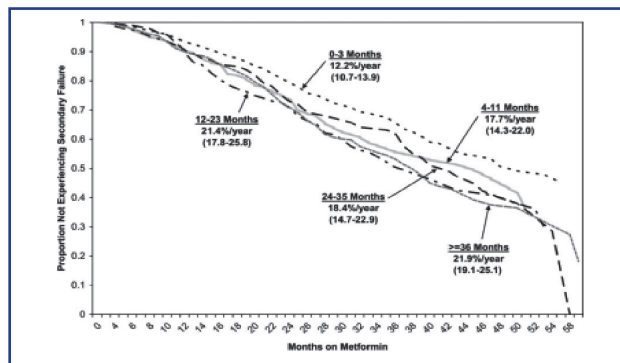
1. La secondary failure è stata significativamente meno frequente nel gruppo che ha iniziato la metformina precocemente (< 3 mesi) (p<0,001)
2. La secondary failure è stata significativamente più lenta nei soggetti che hanno iniziato la Metformina con HbA1c più bassa (<7%) (p<0,001)
3. L'analisi multivariata identifica 3 variabili indipendenti (su 20 prese in esame) come predittive di secondary failure alla metformina: l'età più giovane, la maggiore durata di malattia e l'HbA1c più elevata all'inizio del trattamento.
4. Confrontati con il gruppo che ha iniziato la Metformina entro 3 mesi dalla diagnosi, chi l'ha iniziata tra il 4° e l'11° mese ha un OR di 1,56 e chi l'ha iniziata dopo 36 mesi e oltre ha un OR di 2,2. In altre parole i Diabetici tipo 2 che hanno iniziato Metformina in monoterapia entro 3 mesi dalla diagnosi sono andati incontro a failure nel 12,2 % ogni anno, vs il 17,8 e il 21,9 % all'anno dei due gruppi che hanno iniziato il trattamento più tardi.
5. Analogamente, il gruppo di pazienti che ha iniziato la metformina con valori di HbA1c < 7% ha avuto una failure del 12,3% all'anno, contro il 17,8 e il 19,4% dei gruppi con HbA1c più alta all'inizio della terapia (8-8,9%; =>9%)

**Conclusioni.** Lo studio osservazionale, condotto in una popolazione non selezionata di Diabetici Tipo 2, dimostra che chi inizia il trattamento con metformina in monoterapia entro tre mesi dalla diagnosi ottiene una significativa

riduzione della failure al farmaco, supportando l'ipotesi che l'assunzione precoce della metformina sia in grado di preservare la  $\beta$ -cellula; e inoltre suffraga l'indicazione dell'algoritmo ADA/EASD di iniziare la Metformina SUBITO alla diagnosi, insieme alle modifiche allo stile di vita. La frequenza di failure del 17% all'anno è significativamente più elevata del 4% rilevato nello studio ADOPT. Pur con alcune differenze tra gli studi, questo dato conferma che la failure alla metformina è più precoce e consistente nel mondo reale rispetto a quello dei Trial, ma anche questo dato non è una novità.

L'inizio precoce della terapia, associato a valori ottimali di HbA1c (<7%) garantisce la "durability" della metformina, mantiene infatti più a lungo un buon controllo glicemico, e questo può preconstituire un effetto benefico sulle complicanze micro e macro vascolari future (come dimostrato dallo studio osservazionale seguito all'UKPDS.)

Il dato speculare che si può trarre dallo studio è che dei 3388 pazienti che hanno iniziato la Metformina in monoterapia come primo farmaco del Diabete Tipo 2, solo un terzo (1051) ha ottenuto e mantenuto valori ottimali di HbA1c nel corso dei 5 anni dello studio: da cui si evince l'importanza di selezionare correttamente e precocemente i pazienti da trattare, e di vincere l'inerzia terapeutica non appena il compenso ottimale è perso.



**Figura 1.**

Curve di Kaplan-Meier della secondary failure a metformina in monoterapia ripartite per categorie di durata del diabete, per età e HbA1c ad inizio trattamento e per percentuale/anno di secondary failure (IC 95%).

#### BIBLIOGRAFIA

1. J.B.Brown,C.Conner,G.A.Nichols, Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice. *Diabetes Care* 33:501-506,2010.

