

## Effetti della formulazione idrosolubile di metformina sul compenso glicemico e sulla qualità della vita in pazienti con diabete mellito di tipo 2



G. Derosa<sup>1,2</sup>, A. D'Angelo<sup>1</sup>, A. Bonaventura<sup>1</sup>, L. Bianchi<sup>1</sup>, D. Romano<sup>1</sup>, P. Maffioli<sup>1</sup>  
giuseppe.derosa@unipv.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Clinica Medica II, Università di Pavia, Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia

**Parole chiave:** Metformina in polvere, Nuova formulazione, Metformina in compresse

**Key words:** Metformin powder, New formulation, Metformin tablets

Il Giornale di AMD, 2013;16:439-443

### Riassunto

**Scopo del lavoro.** Valutare, attraverso l'uso di questionari internazionalmente riconosciuti e validati in lingua italiana, se la nuova formulazione in polvere, idrosolubile, di metformina migliori effettivamente la qualità di vita del paziente diabetico e la sua aderenza al trattamento in uno studio caso-controllo.

**Descrizione sintetica della casistica e dei metodi.** Sono stati arruolati 297 pazienti con diabete mellito di tipo 2, in terapia con metformina nella classica formulazione in compresse e sono stati istruiti ad assumere il medesimo dosaggio di metformina nella nuova formulazione idrosolubile. A ciascun paziente, previa raccolta del consenso informato, sono stati auto-somministrati, al basale e dopo 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine, i seguenti questionari: l'SF-36 Health Survey, il Diabetes Quality Of Life Modified questionnaire (DQOL/Mod) e il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). Sono stati, inoltre, valutati al basale, a 3 e a 6 mesi: indice di massa corporea, glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>), insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA di insulino-resistenza (HOMA-IR).

**Risultati.** Abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI e HOMA-IR ( $p < 0,05$  per tutti) dopo 6 mesi di assunzione di metformina in bustine rispetto a quella in compresse. I questionari somministrati ai pazienti hanno evidenziato un maggiore indice di gradimento legato all'assunzione di bustine rispetto alla formulazione in compresse, in particolare al questionario DTSQ.

**Conclusioni.** La formulazione in bustine ha dimostrato di aumentare il grado di soddisfazione dei pazienti verso la terapia antidiabetica e di migliorare il grado di compenso glicemico.

### Summary

**Aim of the study.** To evaluate, through the use of internationally recognized and validated in Italian questionnaires,

if the new metformin powder formulation improves the quality of life of diabetic patients and their adherence to treatment in a case/control clinical trial.

**Material and methods.** We enrolled 297 patients with type 2 diabetes mellitus in therapy with metformin in tablets formulation and instructed them to take the same dose of metformin in the new powder formulation. At baseline, and after 6 months since the assumption of metformin powder, each patient answered the following questionnaires: the SF-36 Health Survey, the Diabetes Quality Of Life Modified questionnaire (DQOL/Mod) and the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). We also assessed at baseline, at 3 and 6 months: fasting plasma glucose (FPG) and post-prandial glucose (PPG), glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), fasting plasma insulin (FPI), homeostasis model assessment index of insulin resistance (HOMA-IR).

**Results.** We observed a statistically significant reduction in HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI and HOMA-IR ( $p < 0.05$  for all) after 6 months of metformin powder. The DTSQ questionnaire showed a higher level of satisfaction linked to the assumption of metformin powder compared to the tablets formulation.

**Conclusions.** Metformin powder formulation has been shown to increase the degree of patient satisfaction towards the anti-diabetic therapy and to improve the glycaemic control.

### Introduzione

Dai dati raccolti dall'ISTAT provenienti da archivi elettronici dei medici di medicina generale e da alcuni studi basati sul consumo di farmaci antidiabetici, emerge che la prevalenza di diabete mellito noto in Italia ha superato ormai il 5%<sup>(1)</sup>. Su base nazionale questo indica che i diabetici noti in Italia sono circa 3 milioni. Nonostante la vasta gamma di farmaci ipoglicemizzanti in commercio, sono ancora molte le persone affette

da diabete mellito la cui glicemia non è adeguatamente controllata e per le quali il rischio di andare incontro a temibili complicanze quali infarto, ictus, insufficienza renale, amputazioni degli arti inferiori, gravi disturbi alla vista, sino alla morte, risulta particolarmente elevato. In Italia, secondo gli Annali 2010 dell'AMD<sup>(2)</sup>, il valore di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) risulta inferiore al 7% solo in un quarto delle persone con diabete di tipo 1 e in meno della metà (44%) di quelle con tipo 2. Secondo gli Standard italiani per la cura del diabete mellito pubblicati nel 2010<sup>(3)</sup>, la prima terapia per la cura del diabete mellito di tipo 2 e la prevenzione delle sue complicanze consiste nel seguire una dieta a basso indice glicemico e praticare almeno 150 minuti/settimana di attività fisica aerobica di intensità moderata (50-70% della frequenza cardiaca massima) e/o almeno 90 minuti/settimana di esercizio fisico intenso (>70% della frequenza cardiaca massima). L'attività fisica deve essere distribuita in almeno 3 giorni/settimana e non ci devono essere più di 2 giorni consecutivi senza attività. Quando questo non è sufficiente ad ottenere un adeguato controllo glicemico e a raggiungere un adeguato valore di HbA<sub>1c</sub> (<7,0% per soggetti con diabete mellito di lunga durata, <6,5% per soggetti con diabete mellito di recente diagnosi), bisogna ricorrere ad una terapia farmacologica, orale o sottocutanea. In mancanza di controindicazioni (chetoacidosi diabetica, grave insufficienza renale, stato di shock, insufficienza cardiaca, respiratoria o epatica), il farmaco di prima scelta è metformina: le linee guida consigliano di iniziare il trattamento con un dosaggio di 500 mg tre volte al giorno e di titolarlo gradualmente fino ad un dosaggio massimo di 1000 mg tre volte al giorno dopo i pasti principali, a seconda delle necessità del singolo paziente.

Metformina agisce riducendo i livelli plasmatici di glucosio agendo a più livelli: a livello epatico riduce la produzione epatica di glucosio mediante l'inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi, a livello della muscolatura metformina aumenta la sensibilità insulinica migliorando la captazione e l'utilizzo del glucosio periferico; a livello intestinale ritarda l'assorbimento del glucosio<sup>(4)</sup>. Per il suo meccanismo d'azione, la metformina riduce l'insulino-resistenza senza aumentare il rischio di ipoglicemie<sup>(5)</sup>. Metformina si dimostra efficace in monoterapia e in associazione con altri ipoglicemizzanti orali quali i secretagoghi<sup>(6)</sup>, i glitazoni<sup>(7,8)</sup>, gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4<sup>(9,10)</sup>, gli agonisti del GLP-1<sup>(11)</sup> e l'insulina.

La scelta del farmaco più adatto da utilizzare sulla base delle caratteristiche del paziente è molto importante, in quanto l'aderenza alla terapia farmacologica costituisce un aspetto critico nel trattamento delle patologie croniche, soprattutto in riferimento a particolari popolazioni di pazienti, quali gli anziani o i pazienti in politerapia. Un'adeguata aderenza al trattamento anti-diabetico orale è fondamentale, ma difficile da ottenere, ed esiste la necessità clinica di adottare strategie che aumentino l'aderenza dei pazienti alla terapia antidiabetica orale.

È stato provato che i fattori che influenzano l'aderenza del paziente alla terapia farmacologica sono: la complessità del trattamento, gli eventuali effetti collaterali legati all'assunzione di certi farmaci, come l'aumento di peso o le ipoglicemie, e la disfagia, una patologia la cui prevalenza aumenta con l'età e che nel soggetto anziano può complicare l'assunzione delle compresse.

Il problema della disfagia diventa predominante quando le compresse hanno dimensioni notevoli, come nel caso della compressa di metformina da 1000 mg che ha dimensioni di 19x10 mm.

Per ovviare, almeno in parte, a questi problemi, è stata recentemente resa disponibile una nuova formulazione in polvere di metformina. Questa formulazione, commercializzata da Bruno Farmaceutici, è disponibile in Italia da circa un anno, con il nome di Glucophage Polvere in bustine. La nuova formulazione in polvere si scioglie completamente e in modo rapido in acqua, senza necessità di agitare, fino a formare una soluzione cristallina e ha lo scopo di aumentare l'aderenza alla terapia da parte dei pazienti.

I dosaggi di metformina in polvere attualmente disponibili sono 500 e 850 mg; il dosaggio in bustine da 850 mg è prescrivibile in fascia A, quindi rimborsabile dal SSN, mentre il dosaggio da 500 mg è prescrivibile in fascia C.

In letteratura, tuttavia, non ci sono studi condotti sui soggetti diabetici volti a verificare se questa nuova formulazione sia effettivamente efficace nel migliorare l'aderenza del paziente alla terapia e il suo grado di soddisfazione verso il trattamento anti-diabetico assunto. Per ovviare a questo, abbiamo progettato uno studio per valutare se la nuova formulazione in polvere di metformina migliori effettivamente la qualità di vita del paziente diabetico e se tale formulazione sia efficace nel migliorare il grado di compenso glicemico.

## Materiali e metodi

### Disegno dello studio

Questo studio caso-controllo è stato condotto presso gli Ambulatori di Diabetologia e Malattie Metaboliche della Clinica Medica II, IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto ed è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e i suoi emendamenti. I soggetti arruolabili, sono stati identificati attraverso l'analisi delle cartelle cliniche cartacee e/o computerizzate e i pazienti sono stati contattati personalmente o per telefono. Tutti i pazienti eleggibili hanno dato consenso scritto alla partecipazione allo studio.

### Pazienti

Sono stati arruolati 297 soggetti, di razza caucasica, di età >18 anni, di entrambi i sessi, affetti da diabete mellito di tipo 2 in accordo con le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e la Società Europea per lo

Studio del Diabete (EASD)<sup>(12)</sup>, in terapia con metformina nella formulazione in compresse al dosaggio di 850 mg due volte al giorno o 850 mg tre volte al giorno.

I pazienti sono stati esclusi se presente una storia di chetoacidosi o retinopatia diabetica instabile o rapidamente progressiva, nefropatia, o neuropatia; alterata funzionalità epatica (definite come livelli di aminotransferasi e/o gamma-glutamilttransferasi più alti del limite massimo di laboratorio [ULN] per sesso ed età), alterata funzionalità renale (definita come livelli di creatinina plasmatica superiori all'ULN per sesso ed età). Sono stati anche esclusi i soggetti con grave anemia, patologie respiratorie ostruttive di grado moderato-severo, o pazienti con gravi accidenti cardiovascolari (CVD) (soggetti in classe NYHA I-IV o con storia di infarto miocardico o ictus 6 mesi prima dell'arruolamento dello studio). Sono anche state escluse donne gravide o in fase di allattamento o potenzialmente fertili che non assumevano un'adeguata contraccezione.

### Dieta ed attività fisica

I pazienti hanno continuato a seguire un adeguato regime dietetico basato sulle raccomandazioni dell'American Heart Association (AHA)<sup>(13)</sup> che includeva un 50% di calorie provenienti dai carboidrati, il 30% dai grassi (6% saturi), e il 20% dalle proteine, con un massimo di contenuto di colesterolo di 300 mg/die e 35 g/die di fibre. I pazienti non sono stati trattati con vitamine o minerali durante lo studio. I soggetti sono stati anche incoraggiati a proseguire con un'adeguata attività fisica di 20-30 minuti, 3-5 volte a settimana.

### Parametri valutati

Al basale i soggetti sono stati sottoposti ad un inquadramento generale che ha incluso la raccolta dell'anamnesi, l'esame obiettivo, la registrazione dei parametri vitali, l'esecuzione di un ECG a 12 derivazioni, la misura dei seguenti parametri: indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita, addome e fianchi, glicemia a digiuno (FPG) e post-prandiale (PPG), HbA<sub>1c</sub>, insulinemia a digiuno (FPI), indice HOMA di insulino-resistenza (HOMA-IR). Tali parametri sono stati, poi, rivalutati, a 3 e a 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine. Inoltre, a ciascun paziente sono stati auto-somministrati, al basale e dopo 6 mesi dal passaggio a metformina in bustine, i seguenti questionari, validati in lingua italiana, atti a valutare la qualità di vita legata alla patologia e alla terapia anti-diabetica assunta: l'SF-36 Health Survey, il Diabetes Quality Of Life Modified Questionnaire (DQOL/Mod) e il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Ad eccezione della PPG, i prelievi di sangue sono stati raccolti dopo 12 ore di digiuno, tra le 8 e le 9 del mattino. Il plasma ottenuto è stato addizionato con Na<sub>2</sub>-EDTA, 1 mg/mL, e centrifugato a 3000 g per 15 minuti a 4°C. Immediatamente dopo la centrifugazione, i prelievi di sangue sono stati congelati e conservati a una temperatura di -80°C.

Il BMI è stato calcolato dividendo il peso in chilogrammi per l'altezza espressa in metri al quadrato.

L'HbA<sub>1c</sub> è stata misurata mediante un metodo di cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) (DIAMAT, Bio-Rad, USA; valori normali 4,2-6,2%), con coefficiente di variazione (CsV) intra ed interassay < 2%<sup>(14)</sup>. La glicemia plasmatica è stata analizzata con il metodo della glucosio-ossidasi (GOD/PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, Germania) con CsV intra ed interassay < 2%<sup>(15)</sup>.

L'insulinemia è stata valutata con un metodo radioimmuno enzimatico (RIA) con l'insulina Phadiaseph (Pharmacia, Uppsala, Sweden) usando un secondo anticorpo per separare la frazione libera e quella legata all'anticorpo (intra- and interassay CsV 4,6 e 7,3%, rispettivamente)<sup>(16)</sup>.

L'indice HOMA-IR è stato calcolato come prodotto della glicemia basale (mmol/l) e i livelli di insulina (μU/ml) diviso 22,5<sup>(17)</sup>.

### Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)

Il Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) (Tabella 1) ha lo scopo di valutare il grado di soddisfazione per il trattamento ipoglicemizante in atto. Il questionario consiste di 8 campi, la somma di sei di questi (campo 1: soddisfazione per il trattamento in atto; campo 4: convenienza del trattamento; campo 5: flessibilità del trattamento; campo 6: comprensione del diabete; campo 7: raccomandazione del proprio trattamento ad altre persone con il diabete e campo 8: continuità del trattamento) rappresenta il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento con un punteggio che va da 0 (molto insoddisfatto) a 36 (molto soddisfatto). Il campo 2, invece, valuta la frequenza di percezione dell'iperglicemia e il campo 3 la frequenza di percezione dell'ipoglicemia. Tutti i campi sono caratterizzati da un punteggio che va da 0 a 6.

### Analisi statistica

I dati sono presentati come media ± deviazione standard (SD). Il confronto delle variabili quantitative tra i due gruppi è stato effettuato con il test *t* di Student per dati indipendenti. Un *t* test a due code è stato utilizzato per determinare se ci fosse una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda i punteggi ai questionari. Le variabili continue sono state valutate utilizzando l'analisi di varianza per variabili ripetute (ANOVA). Gli effetti dei vari interventi sono stati corretti per i potenziali confondenti utilizzando l'analisi di covarianza (ANCOVA). ANOVA è stata anche utilizzata per valutare la significatività all'interno dei vari gruppi e tra i vari gruppi. La significatività statistica riguardo gli effetti dei vari trattamenti sulle altre variabili è stata determinata usando ANCOVA. I questionari sono stati inclusi nell'analisi se ≥60% delle domande era stato evaso. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software Statistical Package for Social Sciences, versione 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). È stato considerato significativo un livello di significatività di 0,05<sup>(18)</sup>.

**Tabella 1.** Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ).

Le seguenti domande riguardano il trattamento del suo diabete (includere insulina, compresse e/o dieta) e la sua esperienza delle ultime 2 settimane. Risponda a ogni domanda tracciando un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala							
1. Quanto è soddisfatto/a del suo attuale trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
2. Recentemente, quando spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo alta?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
3. Recentemente, quanto spesso le è sembrato che la sua glicemia fosse troppo bassa?							
Il più delle volte	6	5	4	3	2	1	Mai
4. Quanto ha trovato agevole/comodo il suo trattamento, nell'ultimo periodo?							
Molto agevole/comodo	6	5	4	3	2	1	Molto disagiata/scomoda
5. Quanto le è sembrato flessibile il suo trattamento nell'ultimo periodo?							
Molto flessibile	6	5	4	3	2	1	Molto rigido
6. Quanto è soddisfatto/a della conoscenza che ha del suo diabete?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto
7. Raccomanderebbe la sua forma di trattamento a qualcun altro?							
Sicuramente la raccomanderei	6	5	4	3	2	1	Sicuramente non la raccomanderei
8. Quanto sarebbe soddisfatto/a di continuare con l'attuale forma di trattamento?							
Molto soddisfatto	6	5	4	3	2	1	Molto insoddisfatto

Per cortesia, si assicuri di aver tracciato un cerchio intorno a uno dei numeri di ciascuna scala.

## Risultati

### Parametri antropometrici e metabolici

Dei 297 pazienti arruolati, 294 hanno completato lo studio, tre pazienti sono risultati persi al follow-up. Da una prima analisi dei dati, non abbiamo osservato differenze significative per quanto riguarda la variazione dei parametri antropometrici, mentre abbiamo osservato una riduzione statisticamente significativa del valore di HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, FPI e HOMA-IR (p<0,05 per tutti) dopo 6 mesi di assunzione di metformina in bustine rispetto a quella in compresse (Tabella 2).

**Tabella 2.** Variazione dei principali parametri riguardanti il compenso glico-metabolico e l'insulino-resistenza.

	Comprese	Bustine	
	Basale	3 mesi	6 mesi
N	297	294	293
Sesso (M/F)	147/150	146/148	146/147
Età (anni)	61,4 ± 9,3	-	-
Altezza (m)	1,69 ± 0,04	-	-
Peso (Kg)	81,5 ± 8,2	81,2 ± 8,0	80,8 ± 7,8
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,6 ± 2,2	28,5 ± 2,1	28,3 ± 1,9
Circ. Addome (cm)	93,5 ± 2,9	93,1 ± 2,7	92,8 ± 2,5
Circ. Vita (cm)	89,2 ± 2,4	88,9 ± 2,2	87,7 ± 1,9
Circ. Fianchi (cm)	98,7 ± 3,5	98,4 ± 3,3	98,1 ± 3,1
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8 ± 0,8	7,5 ± 0,7	7,2 ± 0,5*
FPG (mg/dl)	128,6 ± 15,4	120,2 ± 11,7	115,5 ± 9,1*
PPG (mg/dl)	156,1 ± 25,3	148,2 ± 23,6	141,2 ± 20,4*
FPI (μU/mL)	18,4 ± 4,7	17,9 ± 4,4	17,4 ± 3,9*
HOMA-IR	5,8 ± 1,8	5,3 ± 1,5	5,0 ± 1,3*

I dati sono espressi come media ± deviazione standard  
\*p < 0,05 vs basale (metformina compresse)

### Questionari

Non ci sono state differenze nel punteggio dell'SF-36 Health Survey e del DQOL/Mod tra i due trattamenti. Tuttavia, c'è stato un maggior grado di soddisfazione verso la metformina in bustine secondo il DTSQ; in particolare c'è stato un maggiore punteggio nei campi 1, 4, 5, 7, 8 con metformina bustine rispetto alla metformina in compresse (Figura 1). Non si sono osservate differenze per quanto riguarda i campi riguardanti la percezione dell'ipo- e dell'iperglicemia.

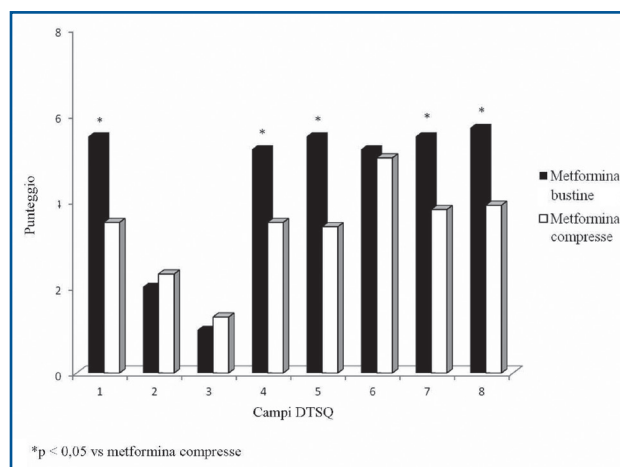


Figura 1. Punteggio dal DTSQ nei due gruppi di trattamento.

### Discussione

La non aderenza dei pazienti alla terapia porta ad un peggioramento del compenso glicemico, con un conseguente significativo impatto sul costo della patologia<sup>(19)</sup>,

l'American Diabetes Association (ADA), infatti, ha stimato un costo sanitario dovuto al diabete di circa 174 miliardi di dollari, con 116 miliardi di dollari dovuti alla spesa sanitaria e 58 miliardi di dollari dovuti alla perdita di produttività<sup>(20)</sup>. L'elevato costo del diabete è dovuto, soprattutto, all'elevato numero di complicanze a cui porta un diabete mellito scompensato.

I dati preliminari di questo studio sembrano suggerire che la formulazione in bustine abbia un migliore effetto di quella in compresse sugli indici di compenso glicemico e di insulino-resistenza. Nonostante il disegno dello studio non consenta di quantificare il grado di aderenza del paziente al trattamento con compresse, il miglioramento del compenso glicemico suggerisce una migliore aderenza al trattamento in bustine, probabilmente secondario alla migliore accettazione del trattamento da parte del paziente. Questo dato sembra essere confermato dal migliore punteggio al DTSQ dopo l'assunzione della formulazione in bustine rispetto a quella in compresse, che evidenzia un migliore grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento ipoglicemizzante.

Questi dati non devono stupire, infatti, uno dei fattori che influenzano il compenso glicemico è l'aderenza del paziente alla terapia. Quest'ultima, a sua volta, è legata alla complessità del trattamento, al numero totale di compresse giornaliere, alla dimensione delle compresse, alla difficoltà di deglutizione, agli effetti collaterali, al costo della terapia<sup>(21)</sup>.

La formulazione di metformina in polvere consente di risolvere molti di questi problemi: semplifica la complessità del trattamento e contemporaneamente riduce il numero totale di compresse giornaliere in quanto, sciogliendo la metformina in polvere nel bicchiere, con la stessa possono essere tranquillamente assunte le altre pillole che il paziente deve, eventualmente, prendere. Inoltre, con la formulazione in polvere, si risolve il problema delle dimensioni delle pillole e la conseguente difficoltà alla deglutizione.

## Conclusioni

Per quanto detto, quindi, la formulazione di metformina in polvere sembrerebbe essere più appropriata per il trattamento dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e aumentare il grado di soddisfazione del paziente verso il proprio trattamento ipoglicemizzante.

**Conflitto di interessi:** nessuno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, Marchi M, Sabatini A, Nardi R, Ventriglia G, Caputi AP. Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases. *J Public Health Med*; 25(3): 254-257, 2003.
2. <http://infodiabetes.it/files/ANNALI2010.pdf>

3. Associazione Medici Diabetologi (AMD)-Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito, 2009-2010.
4. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*; 63: 1879-1894, 2003.
5. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice. *Arch Med Sci*; 8(5): 907-917, 2012.
6. Derosa G, Maffioli P. Effects of thiazolidinediones and sulfonylureas in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*; 12(6): 491-501, 2010.
7. Derosa G, Tinelli C, Maffioli P. Effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with metformin on body weight in people with diabetes. *Diabetes Obes Metab*; 11(12):1091-99, 2009.
8. Derosa G, Maffioli P. Thiazolidinediones plus metformin association on body weight in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*; 91(3): 265-270, 2011.
9. Derosa G, Maffioli P. Patient considerations and clinical utility of a fixed dose combination of saxagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*; 4: 263-271, 2011.
10. Derosa G, Maffioli P. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: 3 years of experience. *Diabetes Technol Ther*; 14(4): 350-364, 2012.
11. Derosa G, Maffioli P. GLP-1 agonists exenatide and liraglutide: a review about their safety and efficacy. *Curr Clin Pharmacol*; 7(3): 214-228, 2012.
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, et al; Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 28: 88-136, 2007.
13. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, et al. (2006) Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations Revision. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 2186-2191, 2006.
14. Bunn HF, Gabbay HK, Gallop PM. The glycosylation of haemoglobin. Relevance to Diabetes Mellitus. *Science*; 200: 21-27, 1978.
15. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diab Med*; 16: 716-730, 1999.
16. Heding LG. Determination of total serum insulin (IRI) in insulin-treated diabetic patients. *Diabetologia*; 8: 260-266, 1972.
17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*; 28: 412-419, 1985.
18. Winer BJ. *Statistical Principles in Experimental Design*. 2<sup>nd</sup> ed, McGraw-Hill, New York, 1971.
19. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ*; 10: 601-615, 2001.
20. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care*; 31: 596-615, 2008.
21. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther*; 24(3): 460-467, 2002.