

## La metformina *slow release* (SR): una nuova formulazione per migliorare i problemi di tollerabilità e di aderenza della metformina tradizionale



C.B. Giorda

giorda.carlobruno@aslto5.piemonte.it

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia - ASL Torino 5, Ospedale Maggiore, Chieri (TO)

**Parole chiave:** Diabete mellito tipo 2, Metformina, Formulazione *slow release*, Metformina a lento rilascio, Tollerabilità, Aderenza

**Key words:** Type 2 diabetes, Metformin, *Slow release formulation*, *Extended release metformin (XR)*, Tolerability, Adherence

Il Giornale di AMD, 2014;17:78-83

### Riassunto

La metformina si è distinta sin dagli anni cinquanta come agente ipoglicemizzante particolarmente adatto al paziente diabetico di tipo 2, sovrappeso e insulinoresistente, perché non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia né determina aumento di peso. Sulla base dei risultati dello studio UKPDS 80, le linee guida internazionali raccomandano metformina come composto di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2, anche in terapia combinata. L'effetto antiperglicemico dose-correlato della metformina si basa essenzialmente sull'inibizione della produzione epatica di glucosio e sulla stimolazione della captazione periferica dello stesso. Già efficace al dosaggio di 500 mg/die, i massimi effetti farmacologici si riscontrano con dosaggi di 2000 mg/die. Farmaco sicuro e maneggevole, la metformina convenzionale in fase iniziale di terapia è stata associata nel 30-40% delle casistiche a intolleranza gastroenterica. Grazie a un nuovo sistema di rilascio controllato con un approccio a due fasi, il *GelShield Diffusion System*, è oggi disponibile una nuova formulazione a lento rilascio (*slow release*, SR): sulla base di studi di farmacocinetica è stato dimostrato che, a parità di dose giornaliera, rispetto alla metformina a rilascio immediato, la nuova formulazione SR garantisce una migliore tollerabilità gastrointestinale e permette di assumere il farmaco una sola volta al giorno, con il conseguente vantaggio di una migliore aderenza del paziente al trattamento.

### Summary

Since the 1950s, metformin has been recognized as a hypoglycemic agent that is particularly suitable for overweight and insulin resistant patients with type 2 diabetes, because it does not stimulate insulin secretion or cause weight gain, and does not induce hypoglycemia when used as monotherapy. Based on results from the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 80, international guidelines recommend metformin as first-line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus, including in combination therapy. The dose-dependent antihyperglycemic effect of metformin results from inhibition of hepatic glucose production and stimulation of peripheral glucose uptake. Metformin is effective starting at a dosage of 500 mg/day, with the maximum pharmacological effects seen at 2000 mg/

day. Although safe and manageable, 30-40% of patients experience gastrointestinal intolerance during the initial phase of therapy with the conventional formulation. Currently, a *slow-release (SR)* formulation is available that incorporates a novel two-stage controlled release system, the *GelShield Diffusion System*. Pharmacokinetic studies reveal that this SR formulation is associated with better gastrointestinal tolerability compared to immediate-release metformin at the same daily dosage, and allows once-daily dosing that improves adherence to treatment.

### La metformina, oltre 60 anni di successi

Le proprietà antidiabetiche delle guanidi derivate dalla *Galega officinalis* sono note da secoli, addirittura dal Medioevo. Tuttavia, soltanto negli anni cinquanta, pur con molte incertezze riguardo al meccanismo d'azione, è iniziata la progressiva e vincente affermazione della metformina come farmaco. La metformina non stimola la secrezione di insulina, non induce ipoglicemia quando usata in monoterapia e non induce aumento di peso, caratteristiche che la rendono adatta al tipico paziente diabetico di tipo 2, sovrappeso e insulinoresistente<sup>(1,2)</sup>. Diffusasi gradatamente in Europa, dopo anni di ingiustificate diffidenze, a partire dagli anni Novanta si è progressivamente affermata anche negli Stati Uniti. Il momento chiave della sua affermazione è stata, nel 1998, la presentazione dei risultati dello studio UKPDS in cui è emersa la sua superiorità rispetto agli altri ipoglicemizzanti orali nel prevenire le complicanze cardiovascolari. Il culmine della sua storia di farmaco, che ha coinciso con la sua incoronazione come composto di prima scelta nel diabete mellito di tipo 2 (DMT2), è stato nel settembre 2008, con la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine* dei sorprendenti dati dell'osservazione venticinquennale dell'UKPDS 80<sup>(3)</sup>, ovvero del fenomeno della *legacy*. Anche dopo la fine del *trial*, quando ambedue i bracci di trattamento, intensivo e convenzionale, ricevono la stessa tipologia di terapia e

le HbA1c si equiparano nei due gruppi, i soggetti che sin dall'inizio hanno ricevuto la maggiore intensità di cura, soprattutto con metformina, continuano nel tempo a presentare minori complicanze.

## Meccanismo d'azione, evidenze di efficacia e Linee Guida

I meccanismi proposti per spiegare l'effetto antiperglicemico della metformina sono essenzialmente l'inibizione della produzione epatica di glucosio, che pare essere quantitativamente il più importante, e la stimolazione della captazione periferica (muscolare) del glucosio. Per ciò che riguarda la diminuita gluconeogenesi epatica, a livello molecolare si supponeva che la metformina attivasse direttamente la protein-chinasi AMP dipendente, AMPK, alterando i substrati del complesso I della catena respiratoria mitocondriale (Figura 1)<sup>(4)</sup>. Recentissimamente è stato proposto che essa agisca sopprimendo l'azione molecolare intracellulare del glucagone, ormone peptidico secreto dalle cellule alfa del pancreas, che avvia l'output epatico di glucosio<sup>(5)</sup>. Di certo sappiamo che la metformina induce un aumento del GLP-1, ormone chiave dell'omeostasi glicidica il cui aumento può giustificare in parte l'effetto neutro sul peso del farmaco.

L'effetto antiperglicemico della metformina è dose-correlato<sup>(6,7)</sup>: l'efficacia è già evidente al dosaggio di 500 mg/die e può essere sfruttata in quei pazienti con iperglicemia lieve, con possibilità di aumento fino a 2500 mg giornalieri in presenza di iperglicemia più severa. La massima efficacia farmacologica in genere si ottiene per dosaggi di 2000 mg/die. La riduzione dei livelli di HbA1c nei pazienti diabetici in trattamento con metformina, variabile tra 0,8 e 1 punti percentuali, è simile a quella riscontrabile durante trattamento con altri ipoglicemizzanti orali efficaci. Il decremento della glicemia è tanto più marcato quanto più elevati sono i livelli glicemici di partenza. La metformina è più indicata per il trattamento dei pazienti diabetici obesi e iperinsuli-

nemici, nonostante la potenza dell'effetto antiperglicemico si mantenga anche nei pazienti non obesi. Ormai tutte le linee guida internazionali e gli standard di cura italiani propongono la metformina come primo farmaco nella cura del diabete di tipo 2, secondo alcuni sin dall'esordio<sup>(8)</sup>.

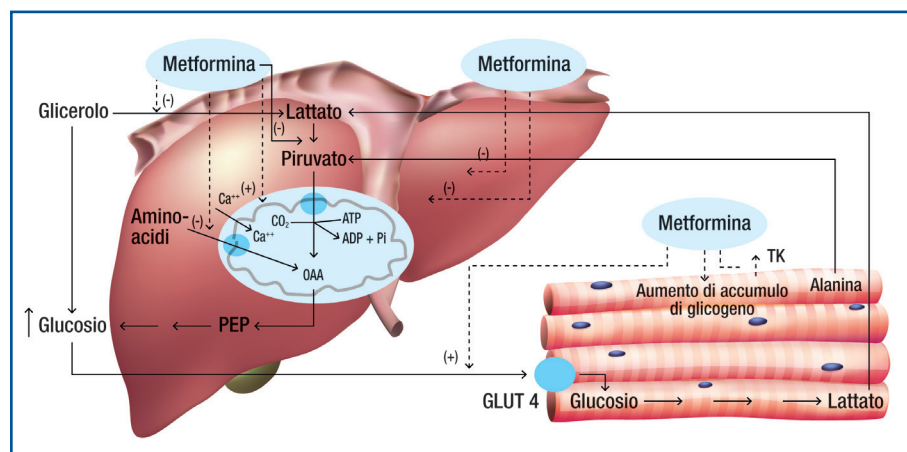
La metformina ricopre anche un ruolo chiave nella terapia combinata del diabete di tipo 2<sup>(9,10)</sup>.

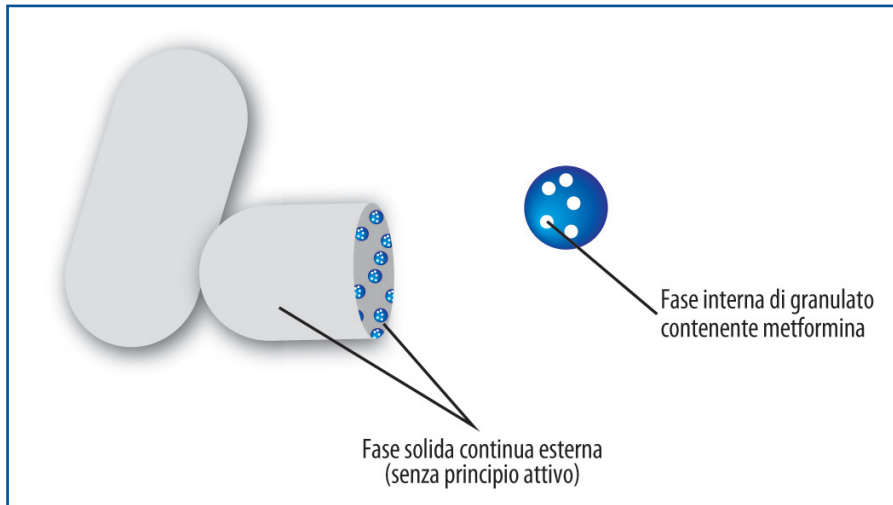
Studi epidemiologici e di intervento hanno consolidato il concetto che il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva, in cui il controllo glicemico si deteriora nel tempo. Questo comporta la necessità di aggiungere, anche più volte nel corso della malattia, una nuova molecola nel trattamento ipoglicemizzante, in particolare modo nel paziente in sovrappeso in cui gli insuccessi terapeutici sono frequenti. Le sulfoniluree sono la classe più frequentemente associata alla metformina ma anche i glitazoni, in virtù della loro azione complementare, trovano un valido razionale in questo senso. Recentemente le incretine sono state proposte come *add-on* alla metformina e tutti i dati in letteratura sono favorevoli a questa combinazione<sup>(8)</sup>. La metformina, infine, è riportata da tutte le linee guida come fondamentale in associazione all'insulina per la sua azione *insulin-sparing* e per il basso rischio di ipoglicemia<sup>(9,10)</sup>.

## Limiti all'utilizzo della metformina

La metformina è un farmaco sicuro e maneggevole ma presenta come maggiore limitazione all'uso l'incidenza di fenomeni gastroenterici all'avvio della terapia. Nel 30-40% delle casistiche nausea, inappetenza, pirosi, vomito e diarrea possono seguire l'assunzione della terapia<sup>(1,11)</sup>. Per ovviare al fenomeno sono comunemente consigliate dai medici di famiglia e dai team diabetologici una graduale titolazione della dose nelle prime 2 settimane di trattamento e l'assunzione a fine pasto. Grazie a queste misure, molti casi di intolleranza gastroenterica regrediscono, ma in una percentuale intorno al 10% dei pazienti la te-

Figura 1. Meccanismi di azione della metformina. La metformina interferisce con la catena respiratoria mitocondriale negli epatociti riducendo la gluconeogenesi e stimola l'assunzione di glucosio insulino-mediato nei tessuti periferici, quali il muscolo scheletrico e gli adipociti. ADP: adenosina difosfato; ATP: adenosina trifosfato; Ca<sup>++</sup>: livelli intracellulari di calcio; CO<sub>2</sub>: anidride carbonica; GLUT 4: trasportatore del glucosio di tipo 4; OAA: ossaloacetato; PEP: fosfoenolpiruvato; Pi: fosfato inorganico; TK: tirosina chinasi. Mod. da Kirpichnikov<sup>(4)</sup>, con permesso.





**Figura 2.** Diagramma della fabbricazione della compressa di metformina slow release. La compressa consiste di fini particelle create da un polimero a lento rilascio intimamente associato a metformina idrocloride (fase interna di particolato solido). Questa combinazione polimero-farmaco è inserita in una matrice continua di un secondo polimero idrofilico a lento rilascio (fase solida continua esterna). Mod. da Timmins<sup>(12)</sup>, con permesso.

rapia non può essere continuata per la persistenza di questi effetti e quindi un'intolleranza al farmaco insuperabile. Nonostante l'elevata incidenza di queste condizioni, il meccanismo patogenico non è ancora del tutto chiarito, anche se sembra in parte associato all'aumentata produzione di serotonina intestinale e al rilascio di enterormoni vasoattivi e, forse, a un malsorbimento dei sali biliari. Una miglior comprensione del meccanismo patogenico potrebbe essere importante nella messa a punto di analoghi con minor effetti collaterali.

Le caratteristiche farmacocinetiche della metformina classica non favoriscono il rilascio lento e controllato auspicabile per una formulazione da assumere una volta al giorno. L'assorbimento nel tratto gastrointestinale risulta essere limitato dalla permeabilità, con un assorbimento che si verifica quasi esclusivamente nel tratto superiore, mentre nel tratto inferiore la permeabilità scarsa lo riduce. La biodisponibilità assoluta di una dose di 500 mg di metformina a rilascio immediato (IR) è del 50-60% e diminuisce con l'aumentare della dose, suggerendo una qualche forma di assorbimento saturabile o un assorbimento limitato da fattori di permeabilità/transito circoscritti nel tempo. Il cibo determina una riduzione della biodisponibilità di metformina<sup>(12)</sup>. Inoltre, la metformina è altamente solubile in acqua, e questo provoca solitamente la rapida dissoluzione della forma farmaceutica.

### Che cosa è la metformina *slow release*?

Una nuova formulazione *slow release* (SR), ovvero a lento rilascio, della metformina è disponibile da alcuni anni negli USA, e dal 2013 anche in Italia<sup>(13,14)</sup>. 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 - che già di per sé è un vantaggio - ma anche una mi-

gliore tollerabilità a livello gastrointestinale a parità di efficacia.

Grazie a un nuovo sistema di rilascio controllato, il GelShield Diffusion System (Figura 2)<sup>(12)</sup>, è stato possibile risolvere il difficile problema chimico-farmaceutico del rilascio controllato e rallentato della metformina. Il sistema di rilascio controllato si avvale di un approccio eterogeneo a due fasi, costituito da una fase solida particolata interna e una solida continua esterna. Per quanto riguarda la compressa di metformina SR, la fase interna di particolato solido contiene granuli singoli di polimero SR associati alla metformina. La fase solida continua all'esterno consiste di un polimero SR differente, che non contiene il farmaco. In seguito alla somministrazione, i polimeri della fase solida esterna si idratano e provocano la trasformazione della compressa in una massa simile a un gel. La sua dimensione iniziale e la trasformazione in gel che non si disgrega possono aiutare temporaneamente a prevenire il transito della compressa attraverso il piloro (quando la somministrazione avvenga in concomitanza all'assunzione di cibo), prolungando così, in modo efficace, il tempo di residenza intragastrica. Al momento del rilascio dalla fase particolata solida interna, la metformina diffonde attraverso la fase esterna e viene rilasciata per l'assorbimento. La velocità di rilascio della metformina SR è significativamente inferiore rispetto a quella della metformina tradizionale, come indicato da prove *in vitro* dove la metformina di uso corrente rilascia il 90% del farmaco entro 30 minuti rispetto al 90% rilasciato in circa 10 ore, in modo relativamente indipendente dal pH, di metformina SR. Queste caratteristiche indicano un buon controllo del rilascio del principio attivo da parte della metformina SR con bassa probabilità di *dose dumping*. Quando somministrato con il pasto serale, lo *slow release* lavora in concerto con la normale fisiologia dello svuotamento gastrointestinale

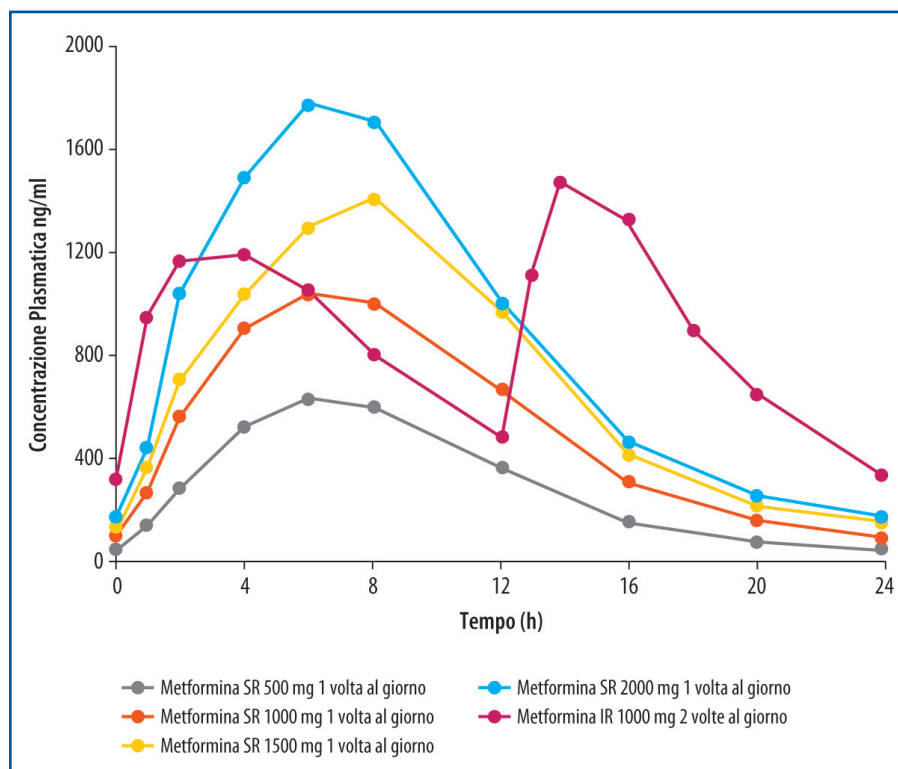


Figura 3. Profili di concentrazione plasmatica media di metformina allo stato stazionario dopo somministrazione di metformina slow release 500 mg, 1000 mg, 1500 mg o 2000 mg una volta al giorno, oppure con metformina a rilascio immediato 1000 mg due volte al giorno. SR: slow release - lento rilascio; IR: rilascio immediato. Mod. da Timmins<sup>(12)</sup>, con permesso.

notturmo, notoriamente rallentato, e, dopo l'ingestione del pasto, dà luogo a un assorbimento prolungato della metformina, permettendo, quindi, il dosaggio una volta al giorno. Nei suoi tempi artificialmente prolungati, il dissolvimento della massa polimerica idratata unitamente alla sua flessibilità ne consentono il passaggio attraverso il piloro. Il farmaco viene disintegrato dalla normale peristalsi nel tratto gastrointestinale. I componenti biologicamente inerti della metformina SR a volte possono rimanere intatti durante il transito gastrointestinale e vengono eliminati con le feci come una massa idratata morbida. Non è stato facile arrivare alla formulazione a lento rilascio desiderata, perché le compresse inizialmente risultavano troppo grosse per essere ingerite. La nuova formulazione SR risolve il problema grazie a compresse di dimensioni adeguate, nel complesso ben ingeribili.

In studi preliminari di farmacocinetica a singola dose, di confronto tra formulazioni di metformina a rilascio lento e immediato, è stato ipotizzato che, a parità di dose (1000 mg), la metformina SR producesse una AUC e una percentuale di recupero urinario simile a quella di metformina IR. Sulla base di questi risultati favorevoli, è stato condotto uno studio mirato<sup>(12)</sup> per valutare le proprietà farmacocinetiche allo stato stazionario di dosi multiple di compresse di metformina SR somministrate a volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche di metformina rilevate in seguito alla somministrazione di metformina SR una volta al giorno sono

state confrontate con quelle ottenute in seguito a somministrazione della stessa dose di metformina a rilascio immediato suddivisa in due assunzioni giornaliere (Figura 3)<sup>(12)</sup>.

La compressa di metformina SR, con il suo lento rilascio si è rilevata ben tollerata a dosi singole fino a un dosaggio di 2000 mg una volta al giorno per 7 giorni, senza alcun accumulo di farmaco. Le variabilità intrasoggetto per  $C_{max}$  e AUC di metformina sono risultate simili, per metformina SR, a quelle osservate nella formulazione classica. L'estensione di assorbimento per metformina SR 2000 mg una volta al giorno era comparabile allo stesso dosaggio giornaliero complessivo di metformina IR 1000 mg somministrata due volte al giorno<sup>(12)</sup>.

### Come metformina SR potrebbe migliorare la compliance per ridotti effetti gastroenterici

La tollerabilità generale della forma *slow release* è risultata sovrapponibile a quella della metformina tradizionale. Tuttavia, la nuova formulazione SR determina una sensibile attenuazione degli effetti indesiderati gastroenterici<sup>(1,11)</sup>.

In più studi, i pazienti passati dalla formulazione a rilascio immediato a quella a lento rilascio, inclusi quelli che hanno cambiato farmaco per problemi di intolleranza gastrointestinale, hanno dimostrato di tollerare meglio la seconda formulazione (Figura 4)<sup>(15,16)</sup>.



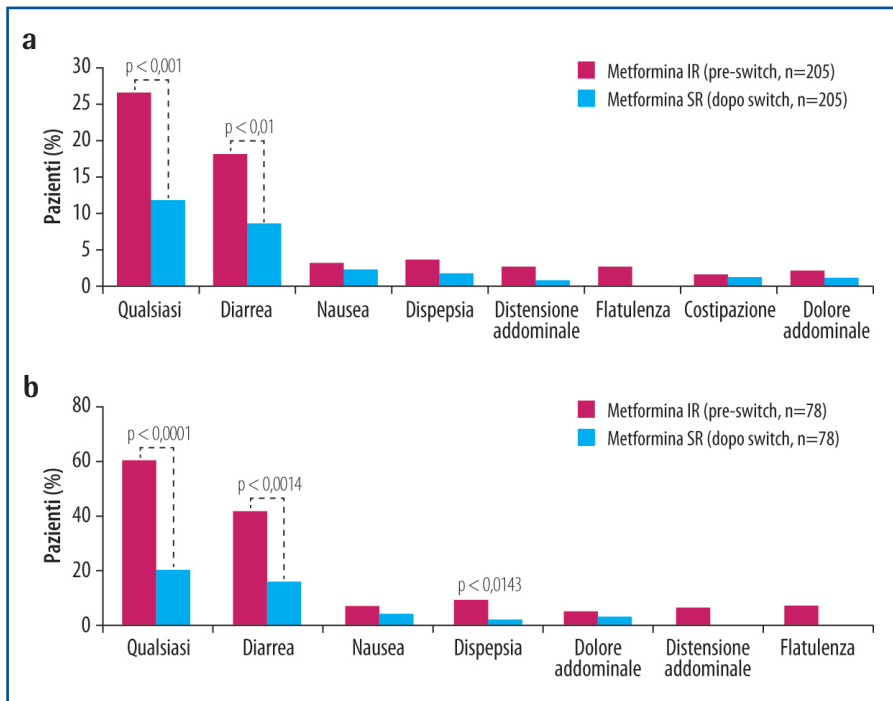


Figura 4. Eventi avversi gastrointestinali prima e dopo il passaggio da metformina a rilascio immediato (IR) a metformina slow release (SR) in (a) una coorte retrospettiva di 205 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e (b) in un sottogruppo di 78 pazienti che avevano cambiato terapia con l'obiettivo di migliorare la tollerabilità gastrointestinale. Mod. da Davidson e Blonde<sup>(15,16)</sup>, con permesso.

La metformina *slow release* risulta quindi particolarmente indicata nei pazienti intolleranti alla metformina tradizionale, oltre che in quelli che devono assumere anche altri farmaci per il controllo della glicemia o per la prevenzione cardiovascolare, condizione tipica del diabete di tipo 2.

Attualmente la versione SR è stata classificata dall'AIFA in fascia C.

### Come metformina SR potrebbe migliorare l'aderenza per riduzione delle compresse nel quadro delle politerapie nel diabete di tipo 2

Un fattore simile e collegato, e per certi versi complementare, all'inerzia terapeutica del medico è la scarsa aderenza ai trattamenti che si osserva nelle malattie croniche. Per aderenza del paziente si intende la sua capacità/volontà di mettere in atto in maniera corretta le prescrizioni, soprattutto di ordine terapeutico, fornitigli dal team diabetologico o dal medico di medicina generale. Anche se molto simile, il termine differisce leggermente da *compliance* che invece riguarda l'accettazione più globale della malattia. Più tecnicamente, essa viene definita come il livello (o la percentuale) di coincidenza tra il comportamento del paziente (stile di vita e assunzione di farmaci) e le indicazioni che gli sono state date. L'aderenza del paziente a quanto prescritto gli rappresenta pertanto un elemento fondamentale per raggiungere gli obiettivi del trattamento, soprattutto quando tale trattamento è di lunga durata e articolato come nelle patologie croniche. Nel caso del diabete, una scarsa aderenza è sicuramente alla base di una buona

percentuale di casi considerati come fallimento della terapia con iporali.

Una rassegna sistematica di tutti i lavori apparsi in letteratura sull'aderenza al trattamento farmacologico delle persone con diabete riporta che, quando valutata in maniera retrospettiva, l'aderenza al trattamento orale è compresa tra il 36 e il 93%, mentre negli studi prospettici condotti con dispositivi che registravano automaticamente l'assunzione dei farmaci essa varia dal 67 all'85%; in media circa ¾ della popolazione con DMT2 assume correttamente gli ipoglicemizzanti orali. Una conferma di questi dati l'abbiamo per l'appunto nelle analisi degli Annali AMD<sup>(17)</sup> da cui si evince che negli ultimi anni, pur rilevandosi un sensibile aumento dei pazienti a target, residua una percentuale superiore al 50% di pazienti non controllati per l'HbA1c e superiore al 60% di pazienti non controllati per la pressione arteriosa e per i lipidi.

A parità di farmaci, l'aderenza alla terapia determina il successo o l'insuccesso del raggiungimento dei livelli target di HbA1c. Numerosi studi dimostrano che ogni anno il 5-6% dei pazienti in trattamento abbandona la terapia. Non ci sono dubbi sul fatto che l'elevato numero di farmaci comporti un disagio al paziente poiché, oltre ai farmaci per l'iperglicemia, una fetta molto ampia di pazienti assume altre terapie come farmaci cardiovascolari, statine, antinfiammatori e altro.

Rimane il problema di come migliorare l'aderenza nel DMT2. Sicuramente lo strumento migliore in tal senso è attivare il coinvolgimento del paziente nella gestione della patologia, attraverso un percorso educativo adeguato. La comprensione della complessità

della malattia, e di conseguenza del suo trattamento, unita alla consapevolezza dei benefici a medio e a lungo termine che derivano da tale trattamento, rappresenta lo strumento migliore per motivare il paziente. In questo senso la minor incidenza di effetti collaterali determinata dalla metformina SR può avere un ruolo importante. Inoltre un metodo sicuramente efficace per migliorare l'aderenza è quello di rendere più semplice il trattamento, riducendo quando possibile il numero e le dosi giornaliere dei farmaci con il ricorso a prodotti combinati e/o a lento rilascio. Una review della *Cochrane Collaboration*<sup>(18)</sup> ha confermato che gli interventi efficaci in questo senso (con riduzione dell'HbA1c e di altre misure di esito intermedio) sono quelli educazionali, condotti da personale dedicato, ma anche la semplificazione della terapia. La metformina SR, che richiede un minor numero di compresse da ingerire, può certamente contribuire efficacemente a una maggiore aderenza.

**Conflitto di interessi:** nessuno

## BIBLIOGRAFIA

1. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother.* 13(12): 1797-805, 2012.
2. No authors. Metformin extended release: metformin gastric retention, metformin GR, metformin XR. *Drugs R&D.* 6(5): 316-9, 2005.
3. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 359: 1577-89, 2008.
4. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 137(1): 25-33, 2002.
5. Pernicova I, Korbonits M. Metformin - mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 10(3): 143-56, 2014.
6. 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(2): 235-46, 1981.
7. Sambol NC, Chiang J, O'Conner M, Liu CY, Lin ET, Godman AM, Benet LZ, Karam JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metformin in healthy subjects and patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol.* 36(11): 1012-21, 1996.
8. Bruno G, De Micheli A, Frontoni S, Monge L, Società Italiana di Diabetologia-Associazione Medici Diabetologi (SID-AMD) Working Group on the Standards of Care for Diabetes. Highlights from "Italian Standards of Care for Diabetes Mellitus 2009-2010". *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21(4): 302e14, 2011.
9. Nathan DM, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 52: 17-30, 2009.
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 35(6): 1364-79, 2012.
11. Chacra AR. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. *Am J Ther.* 2012 Feb 3, epub ahead of print.
12. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet.* 44(7): 721-9, 2005.
13. Timmins P, Dennis AB, Vyas KA, inventors. Bristol-Myers Squibb Company, assignee. Biphasic controlled release delivery system for high solubility pharmaceuticals and method. US patent 6,475,521. 2002 Nov 5.
14. Karttunen P, Uusitupa M, Lamminsivu U. The pharmacokinetics of metformin: a comparison of the properties of a rapid-release and a sustained-release preparation. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 21(1): 31-6, 1983.
15. Davidson J, Howlett H. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 4(4): 273-77, 2004.
16. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 20(4): 565-72, 2004.
17. Gruppo Annali AMD. Annali AMD 2012 – Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia. Roma: AMD Associazione Medici Diabetologi, 2012.
18. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Hearnshaw H. Interventions for improving adherence treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus (protocol for a Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systemic Reviews.* Issue 2, 2004. Available from <http://www.cochrane.org>

