



Struttura Complessa di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo

Telefono: 0171.616445 (Ambulatorio)

0171.616441-3 (Day Hospital)

Responsabile: Dr. Giorgio Borretta

E-mail: endocrinologia@ospedale.cuneo.it



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

PROTOCOLLO – AME Met Study

Posologia di metformina nei pazienti ultra 65enni con diabete mellito tipo 2: studio osservazionale multicentrico italiano

Promotore: **A.M.E. – Associazione Medici Endocrinologi**

Richiedente: **A.O. S. CROCE E CARLE di Cuneo**

Centro Coordinatore: **A.O. S. CROCE E CARLE di Cuneo - S.C. ENDOCRINOLOGIA,
DIABETOLOGIA E METABOLISMO**

Principal Investigator: **Dott. Giorgio Borretta**

Titolo dello studio	AME Met Study - Posologia di metformina nei pazienti ultra 65enni con diabete mellito tipo 2: studio osservazionale multicentrico italiano
Titolo dello studio (in lingua inglese)	AME Met Study – Metformin posology in diabetic patients over 65 years old: Observational Multicentric Clinical Study
Acronimo	AME Met Study
Codice Studio	OSS 01/2019



Versione e data	AME Met Study: _Protocollo Versione 1.0 del 10 luglio 2019
Centri partecipanti	30 centri, in Italia
Disegno dello Studio	Studio osservazionale, multicentrico, nazionale, non-profit
Scopo dello Studio	<p>Lo studio si propone di valutare, nella popolazione dei diabetici over 65 anni, il dosaggio giornaliero di metformina e la posologia prescritta in relazione a funzionalità renale e terapie farmacologiche concomitanti.</p> <p>Ogni centro dovrà reclutare almeno 50 soggetti ambulatoriali affetti da diabete di tipo 2 (DM 2).</p> <p>I pazienti saranno reclutati consecutivamente secondo i criteri di inclusione ed esclusione.</p>
Razionale studio	<p>Il diabete mellito è una patologia cronica ad alta prevalenza, gravata da complicanze potenzialmente invalidanti. In Italia i costi assistenziali della popolazione diabetica, diretti e indiretti, ammontano a circa il 10% della spesa complessiva per la salute..</p> <p>La metformina è la terapia antidiabetica più prescritta al mondo, in monoterapia o in associazione ad insulina o altri farmaci ipoglicemizzanti.</p>



Infatti, secondo le linee guida italiane e internazionali, la metformina in mono-terapia rappresenta il trattamento farmacologico iniziale nel DM2, e dovrebbe essere proseguita come terapia di base alla quale aggiungere altri farmaci anti-diabetici nei pazienti che non raggiungono l'obiettivo glicemico in mono-terapia.

La metformina è considerata un farmaco a basso rischio ipoglicemico, dotato di buona efficacia alla dose di 2-2.5 g/die; la dose massima raccomandata è di 3 g/die.

Può favorire un modesto calo ponderale, ha effetti duraturi e ottima sicurezza cardio-vascolare.

La metformina è controindicata nell'insufficienza renale cronica per il rischio di acidosi lattica.

La popolazione dei soggetti over 65, i cosiddetti "older adults", rappresenta una categoria di pazienti verso la quale è sorta una attenzione specifica, proprio in virtù della possibile presenza di comorbidità e fragilità, gravata da maggior rischio di interazioni farmacologiche ed in ragione del fisiologico declino della funzione renale.

Le ultime LG nazionali e internazionali precisano le soglie di funzionalità renale per la prescrizione e il proseguimento della terapia con metformina, nonché il dosaggio giornaliero della stessa, negli older adults.

In particolare, è suggerita una riduzione della dose in atto con eGFR < 45 mL/min/1.73 m², mentre è prevista la sospensione



	<p>in caso di eGFR < 30 mL/min/1.73 m².</p> <p>Secondo i dati delle survey nazionali (osservatorio ARNO, Annali AMD), la metformina è il farmaco anti-diabetico in assoluto più utilizzato in Italia: oltre il 60% dei pazienti con DM2, infatti, assume metformina in mono-terapia o in associazione con altri farmaci anti-diabetici, compresa insulina. Mancano al momento evidenze real world sul dosaggio di metformina impiegato nei pazienti italiani, in particolare in quelli anziani.</p> <p>Scopo di questo studio sarà pertanto quello di appurare la dose di metformina prescritta negli older adults italiani, in particolare in relazione alla loro funzionalità renale.</p>
Durata studio	Inizio dello studio: 1 ottobre 2019. Durata reclutamento pazienti: 15 mesi (1 ottobre 2019 - 31 dicembre 2020). Fine dello studio: 15 marzo 2021.
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none">- Diabetici di tipo 2 ambulatoriali.- Età ≥ 65 anni- Pazienti in trattamento con metformina da almeno sei mesi.- Numero abituale di pasti giornalieri: 3.- Firma del consenso informato.



Criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none">- Ricovero ospedaliero negli ultimi sei mesi.- Ramadan negli ultimi sei mesi.- Controindicazione alla assunzione di metformina.- Pazienti interdetti.
Trattamento	<p>La natura osservazionale dello studio non prevede nessun tipo di trattamento.</p> <p>I farmaci sono prescritti nelle indicazioni d'uso autorizzate all'immissione in commercio in Italia; la prescrizione dei farmaci o delle terapie in esame è parte della normale pratica clinica.</p> <p>La decisione di prescrivere il farmaco al singolo soggetto è del tutto indipendente da quella di includere il soggetto stesso nello studio.</p> <p>Le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivo Primario:</p> <p>valutare il dosaggio giornaliero della metformina prescritta in pazienti > 65 anni in Italia</p> <p>Obiettivo Secondario:</p>



	valutare la prescrizione di metformina in relazione a funzionalità renale e terapie farmacologiche concomitanti
Numero di soggetti	Ogni centro dovrà reclutare almeno 50 soggetti. Totale soggetti reclutati: 1500.
Raccolta Dati (Scheda di Raccolta Dati in allegato)	Codice centro. Codice paziente. M/F Età: anni Peso: Kg Durata di malattia: anni Altezza: cm Creatinina: mg/dl HbA1c negli ultimi 3 mesi: mmol/mol % Durata della terapia con metformina: anni Tipo di metformina: rapido <input type="checkbox"/> slow <input type="checkbox"/> Dose di metformina: g/die Numero di somministrazioni di metformina: /die Disturbi digestivi correlabili a metformina: <input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no Farmaci ipoglicemizzanti associati: <input type="checkbox"/> Nessuno <input type="checkbox"/> Sulfaniluree <input type="checkbox"/> Glinidi <input type="checkbox"/> Acarbiosio <input type="checkbox"/> DPP IV inib <input type="checkbox"/> GLP1 RA <input type="checkbox"/> SGLT2-inib <input type="checkbox"/> Pioglitazone <input type="checkbox"/> Insulina basale <input type="checkbox"/> Insulina multi-dose Altri farmaci associati: <input type="checkbox"/> Nessuno <input type="checkbox"/> Antipertensivi <input type="checkbox"/> Ipolipemizzanti <input type="checkbox"/> Antiaggreganti/anticoagulanti <input type="checkbox"/> Steroidi topici/inalatori <input type="checkbox"/> Steroidi per os/iniettivi <input type="checkbox"/> Terapie reumatologiche* <input type="checkbox"/> Terapie oncologiche* <input type="checkbox"/> Altro*



	*Eventualmente specificare:
Study management	I dati verranno raccolti dai Centri tramite una Scheda di Raccolta Dati su supporto cartaceo e file excel. I dati vengono raccolti una sola volta alla visita iniziale.
Metodi statistici	Lo studio è osservazionale, multicentrico, condotto su diabetici di tipo 2 over 65 anni, trattati con metformina in mono-terapia o in associazione ad altri farmaci ipoglicemizzanti. Ponendo l'errore alfa al 5% e l'errore beta a 0.80 è stato previsto l'arruolamento di 1500 soggetti. Le variabili categoriche saranno espresse come numero di osservazioni e percentuale sul totale dei casi. Le differenze tra variabili categoriche saranno esaminate con il test χ^2 od il test di Fisher, quando appropriati. Le variabili continue saranno inizialmente testate per normalità con il test W di Shapiro-Wilks e, in accordo ai risultati, i dati saranno espresso come media \pm SD o come mediana e range interquartile. Le variabili con distribuzione gaussiana verranno comparate con test T di Student. La variabili con distribuzione non normale saranno comparate con il test U di Mann-Whitney. Il livello di significatività statistica sarà per $P < 0.05$.
Bibliografia	- Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB,



	<p>Hirsch IB, McDonnell ME, Molitch ME, Murad MH, Sinclair AJ. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1520-1574.</p> <ul style="list-style-type: none">- Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Diabetologia. 2018 Dec;61(12):2461-2498.- Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2019 executive summary. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, Fonseca VA, Garber JR, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez GE. Endocr Pract. 2019 Jan;25(1):69-100.- Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic
--	--



	<p>review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer C, Al Qur'an T, Woodham A, Kunnamo I, Sönnichsen A3, Renom-Guiteras A. BMC Geriatr. 2017 Oct 16;17(Suppl 1):227.</p> <p>- Metformin in 2019. Flory J, Lipska K. JAMA. 2019 Apr 22</p>
--	---