

## Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure?

*Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C.  
BMJ. 2016 Jan 8;352:h6748.*

### RIASSUNTO

Metformin is recommended as the first glucose lowering treatment for people with type 2 diabetes.<sup>1</sup> The recommendation is based on the supposedly conclusive results of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34) published in 1998. The study found a reduction in 10 year mortality from any cause (relative risk 0.64, 95% confidence interval 0.45 to 0.91), and myocardial infarction (0.61, 95% CI 0.41 to 0.89). The number needed to treat to avoid one death was 14 and the absolute risk reduction was 0.07. However, these impressive results were obtained in a randomised subgroup of obese patients (342 patients in the metformin group and 411 in the conventional group) and have never been reproduced. From a scientific point of view, the reproducibility of results is an essential validity criterion. Meta-analyses of randomised controlled trials evaluating the effectiveness of metformin in patients with type 2 diabetes found that metformin did not significantly modify clinically relevant outcomes (table 1 ↓). The analysis of all types of trial shows no efficacy of metformin at all.

### COMMENTO

In quest'articolo vengono rivalutati gli studi che hanno portato alla raccomandazione dell'uso di metformina come farmaco di prima scelta nel trattamento del paziente con diabete di tipo 2. Gli autori argomentano che l'indicazione all'uso della metformina deriva fundamentalmente da un solo studio, l'UKPDS-34 del 1998, nel quale è stato osservato un effetto positivo sul rischio di mortalità e d'infarto del miocardio in un piccolo gruppo di 342 pazienti obesi. Il dato non sembra essere mai stato riprodotto in studi successivi. Boussagenon e coautori riportano anche i risultati di una serie di meta-analisi derivate da studi randomizzati che dimostrano come gli effetti della metformina non abbiano modificato significativamente gli outcomes clinicamente rilevanti, come la mortalità totale o cardiovascolare. Infine, possibili bias nell'UKPDS, come per esempio il fatto di non essere uno studio randomizzato o la modifica del livello di significatività (da  $p < 0.01$  a  $p < 0.05$ ) durante lo studio, possono avere modificato l'interpretazione dei dati.

Viene proposto un possibile studio per chiarire questi dubbi, e data l'importanza della metformina nel trattamento del diabete, sarebbe certamente utile valutarne la fattibilità, tenendo conto anche degli effetti (positivi?) sul rischio di tumori. Certamente la metformina, se comparata ad altri

farmaci antidiabetici orali e a parità di effetti sulla glicemia, resta uno dei più sicuri e meglio tollerati.

*Marco G. Baroni,  
Endocrinologia e Malattie Metaboliche,  
Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Sapienza Università di Roma,  
V Clinica Medica, Policlinico Umberto I  
00161 Roma  
e-mail: marco.baroni@uniroma1.it*