

● Metformine toevoegen aan insuline: effectief op lange termijn? P. Chevalier

Metformine is het enige orale antidiabeticum dat het cardiovasculaire risico doet dalen. Dat is aangetoond in een RCT (UKPDS-studie) met cardiovasculair risico als eindpunt. In Minerva verscheen in 2009 een bespreking van een systematische review van RCT's die het effect van orale antidiabetica op het vlak van cardiovasculaire accidenten (niet voorzien als specifiek eindpunt) onderzochten¹. In vergelijking met de andere orale antidiabetica en met placebo reduceert alleen metformine de cardiovasculaire mortaliteit (OR 0,74; 95% BI van 0,62 tot 0,89). Wat is het effect versus placebo van de toevoeging van metformine aan insuline bij type 2-diabetes?

Op deze vraag werd een antwoord gezocht in een RCT (2009)² bij 390 patiënten tussen 30 en 80 jaar oud. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van micro- en macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Na een follow-up van 4,3 jaar had de associatie geen enkel statistisch significant effect op de samengestelde uitkomstmaat (HR 0,92; 95% BI van 0,72 tot 1,18). De associatie was wel effectiever dan placebo voor het secundaire macrovasculaire eindpunt (HR 0,60; 95% BI van 0,40 tot 0,92; $p=0,04$; ARR -6,1%; 95% BI van -10,5 tot -1,5%, $p=0,04$; NNT 16; 95% BI van 9 tot 67). Er was ook een geringere gewichtstoename, een betere glykemiecontrole en minder nood aan insuline. Voor bloeddruk, lipidenwaarden en hypoglykemie waren er geen verschillen. Het feit dat de associatie geen positief effect had op microvasculaire uitkomsten kan verklaren waarom er geen gunstig resultaat was voor het primaire eindpunt (waarvan microvasculaire uitkomsten een onderdeel waren). Voor het uitblijven van een gunstig effect op microvasculaire uitkomsten suggereren de auteurs twee redenen: geen verschil voor bloeddrukwaarden en een onvoldoende groot verschil voor de HbA1c-waarden. Daarnaast kan ook onvoldoende power van de studie als verklaring gelden. Een langere follow-up zou interessant geweest zijn. In observationeel onderzoek is er immers aangetoond dat intensieve behandeling van type 2-diabetes (op het vlak van betere glykemiecontrole) een groter voordeel biedt op langere termijn³.

In deze RCT heeft het toevoegen van metformine aan insuline bij type 2-diabetes geen effect op het primaire samengestelde eindpunt (micro- en macrovasculaire uitkomsten). De associatie heeft eventueel wel een effect op het vlak van macrovasculaire preventie (secundaire uitkomstmaat), maar dat moet nog bevestigd worden.

Referenties

1. Chevalier P. Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten. *Minerva* 2009;8(5):72.
2. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
3. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.