

University of Groningen

## Metformine bij adolescenten en volwassenen met diabetes mellitus type 1

Spaans, E. A.J.M.; Kleefstra, Nanne; Van Hateren, K. J.J.; Aanstoot, Henk Jan; Bilo, Henk J.G.; Brand, Paul L.P.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

### *Citation for published version (APA):*

Spaans, E. A. J. M., Kleefstra, N., Van Hateren, K. J. J., Aanstoot, H. J., Bilo, H. J. G., & Brand, P. L. P. (2011). Metformine bij adolescenten en volwassenen met diabetes mellitus type 1: Niet evidence-based. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 155(39), 1735-1741. <https://www.ntvg.nl/artikelen/metformine-bij-adolescenten-en-volwassenen-met-diabetes-mellitus-type-1-niet-evidence>

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## ONDERZOEK

# Metformine bij adolescenten en volwassenen met diabetes mellitus type 1: niet evidence-based

E.A.J.M. (Angelien) Spaans, Nanne Kleefstra, K.J.J. (Hans) van Hateren, Henk-Jan Aanstoot, Henk J.G. Bilo en Paul L.P. Brand

- DOEL** Adolescenten met diabetes mellitus type 1 (DM1) hebben vaak problemen met het bereiken van een adequate glucoseregulatie. Wij onderzochten of er bewijs te vinden was voor een gunstig effect van metformine toegevoegd aan de insulinebehandeling bij adolescenten met DM1.
- OPZET** Systematisch literatuuronderzoek.
- METHODE** In Medline en Embase werd tot en met 20 mei 2011 gezocht naar gerandomiseerde dubbelblinde studies bij adolescenten met DM1. 2 beoordelaars selecteerden relevante artikelen op basis van titel, samenvatting en zo nodig de volledige tekst. Tevens werd de methodologische kwaliteit beoordeeld.
- RESULTATEN** Wij vonden 2 studies bij adolescenten, van geringe omvang en duur. Hierop werd besloten het literatuuronderzoek uit te breiden naar volwassenen met DM1 waarbij 4 studies werden gevonden. Alle 6 de studies waren van goede methodologische kwaliteit met in totaal 196 patiënten, waarvan de resultaten door klinische en statistische heterogeniteit niet samen te voegen waren in een meta-analyse. In 1 studie bij adolescenten gaf metformine een daling van HbA<sub>1c</sub> van gemiddeld 0,6% (95%-BI: -1,16--0,04) en een lichte daling van de totale insulinebehoefte, maar de beide behandelgroepen aan het begin van de studie waren niet vergelijkbaar; in de andere onderzoeken waren de dalingen van HbA<sub>1c</sub> niet significant. Alle studies lieten een daling zien van de totale insulinedagdosering; in 4 studies was deze daling significant. 2 studies lieten een gunstig effect zien op gewicht of BMI. Ernstige bijwerkingen werden niet beschreven. Wel werd in 1 studie een toename van het aantal hypoglykemieën waargenomen.
- CONCLUSIE** Het mogelijke nut van metformine toegevoegd aan insuliner therapie bij adolescenten met DM1 en aan volwassenen blijft onduidelijk. Een goed opgezette dubbelblinde gerandomiseerde studie met een lange studieduur is noodzakelijk om te kunnen beoordelen of metformine van toegevoegde waarde is.

In de dagelijkse praktijk blijkt het vaak lastig om bij adolescenten met diabetes mellitus type 1 (DM1) tot een acceptabele glucoseregulatie te komen, ondanks de vooruitgang die is geboekt op het gebied van insulinebehandeling en de toediening ervan.<sup>1,2</sup> Belangrijke oorzaken hiervan zijn slechte therapietrouw, probleemgedrag en eetstoornissen, maar ook de veranderingen op het gebied van lichaamsbouw en de hormoonhuishouding die optreden tijdens de puberteit.<sup>3,4</sup>

**Hormoonbalans** Bij alle kinderen in de puberteit veroorzaken veranderingen in de hormonale as van groeihormoon en insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) een zekere mate van insulineresistentie. Bij adolescenten met DM1 is deze fysiologische insulineresistentie meer uitgesproken: zowel de basale groeihormoonspiegel als de amplitude van de groeihormoonpulsen zijn bij hen hoger. Ook is bij adolescenten met DM1 de relatie tussen IGF-1 en groeihormoon verstoord waardoor de IGF-1-respons op insuline is verminderd. Ten slotte worden bij pubers met DM1 afwijkingen in de IGF-bindende proteïnen IGFBP-1 en IGFBP-3 gevonden.

Deze extra verstoringen van de groeihormoon-as hebben negatieve gevolgen voor de glucoseregulatie.<sup>5,6</sup> Behalve

*Isala Klinieken, Diabetescentrum, Zwolle.*

*Drs. E.A.J.M. Spaans en prof.dr. P.L.P. Brand, kinderartsen; dr. N. Kleefstra (tevens Langerhans Medical Research Group, Zwolle en Universitair*

*Medisch Centrum Groningen, afd. Interne Geneeskunde) en drs. K.J.J. van Hateren,*

*artsen-onderzoekers; prof.dr. H.J.G. Bilo, internist (tevens Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Interne geneeskunde).*

*Stichting Diabeter, Rotterdam.*

*Dr. H.-J. Aanstoot, kinderarts*

*Contactpersoon: drs. E.A.J.M. Spaans (e.a.j.m.spaans@isala.nl).*

kortetermijnproblematiek, zoals toename van hypo- en hyperglykemische ontregelingen, hebben pubers ook een verhoogde kans om al tijdens of vlak na de puberteit microvasculaire complicaties te ontwikkelen. Tevens leidt insulineresistentie in deze periode ook op de langere termijn tot andere nadelige gevolgen, zoals een verhoogd risico op macrovasculaire complicaties.<sup>7</sup>

**Metformine** Interventies die de gevoeligheid voor insuline verbeteren kunnen van toegevoegde waarde zijn om tot een goede diabetesregulatie te komen. Dit wordt steeds belangrijker omdat de prevalentie van overgewicht, ook bij adolescenten met DM<sub>1</sub>, duidelijk aan het toenemen is, en daardoor ook de insulineresistentie in deze patiënten-categorie stijgt.<sup>8</sup> Metformine verbetert de glucoseregulatie door remming van de gluconeogenese en vermindering van de insulineresistentie.<sup>9</sup> Toevoeging van metformine aan een reeds bestaande insulinebehandeling bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 (DM<sub>2</sub>) geeft een betere glucoseregulatie, minder gewichtsstijging en een lagere insulinebehoefte bij een gelijkblijvende hypoglykemie-frequentie dan een behandeling met alleen insuline.<sup>10-12</sup> Ook bij volwassenen met DM<sub>1</sub> zijn gunstige effecten beschreven van metforminebehandeling.<sup>13</sup> In de praktijk blijkt dat metformine dan ook regelmatig toegepast wordt bij patiënten met DM<sub>1</sub>: in een recente grote Schotse studie was dat bij ongeveer 8%.<sup>14</sup>

**TABEL 1** Specifieke kenmerken van de zoekacties in Medline en Embase voor een literatuuronderzoek naar metformine bij adolescenten met diabetes mellitus type 1

#### zoekstrategie

##### Medline

((("Adolescent"[Mesh]) OR ("Puberty"[Mesh]) OR (pubert\* OR adolesc\*)) AND ("Biguanides"[Mesh]) OR (metform\* OR glucophag\* OR biguanid\*)) AND ("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR (diabete\* OR diabeti\* OR diabeto\*)) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms]) OR clinical trial[Publication Type] OR random\*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (systematic[sb]))

##### Embase

((('adolescent'/exp OR 'puberty'/exp OR pubert\* OR adolesc\* AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)) AND ('biguanides'/exp OR 'metformine'/exp OR metform\* OR glucophag\* OR biguanid\* AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim)) AND ('diabetes'/exp OR diabete\* OR diabeti\* OR diabeto\* AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim))

MeSH = 'medical subject heading'.

Om na te gaan of het gebruik van metformine bij adolescenten met DM<sub>1</sub> ook evidence-based is, verrichtten wij een systematisch literatuuronderzoek ter beantwoording van de volgende klinische vraag: welke effecten heeft het gebruik van metformine bij adolescenten met DM<sub>1</sub> op de glucoseregulatie, het gewicht, de insulinebehoefte en de hypoglykemie-frequentie?

## DATA EN METHODEN

### ZOEKSTRATEGIE

We zochten in Medline en EMBASE (tot 20 mei 2011) naar studies die voldeden aan de volgende inclusiecriteria: (a) dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek, (effecten onderzocht van metformine toegevoegd aan insuliner therapie), (b) studies uitgevoerd bij adolescenten van 12-20 jaar, (c) studies met een duur van ten minste 3 maanden, (c) studies met HbA<sub>1c</sub> als onderzoeksuitkomst. We hanteerden geen taalrestricties. De exacte zoekstrategie is weergegeven in tabel 1. Twee onderzoekers (E.A.J.M.S en N.K.) beoordeelden onafhankelijk van elkaar op basis van de titel en de samenvatting of de studie mogelijk aan de inclusiecriteria voldeed. Die artikelen werden opgevraagd, zo nodig vertaald in het Nederlands, en de tekst werd volledig gelezen om te beoordelen of het artikel werkelijk aan de inclusiecriteria voldeed. Eventuele meningsverschillen tussen de onderzoekers werden opgelost door middel van consensus.

### DATAVERZAMELING

Uit de geselecteerde studies verzamelden de 2 beoordelaars informatie over de studieopzet (randomisatie en controlegroep), de populatie (adolescenten, patiënten-aantallen, land, setting), de interventie (duur van toediening en dosering metformine) en de resultaten (HbA<sub>1c</sub>, totale dagdosering insuline, gewicht en BMI). Indien de betrouwbaarheidsintervallen van het verschil tussen de groepen niet waren gepubliceerd, werden deze bij de oorspronkelijke auteurs opgevraagd, of indien mogelijk, zelf berekend.

### METHODOLOGISCHE KWALITEIT

De methodologische kwaliteit van de studies werd op basis van 11 criteria getoetst, die staan weergegeven in tabel 2.<sup>15</sup>

Ieder item werd beantwoord met 'ja', 'nee' of 'niet bekend'. De studies die voldeden aan 6 of meer van de criteria werden beoordeeld als 'hoge kwaliteit'. Alle studies met een score lager dan 6 werden gezien als 'lage kwaliteit'.<sup>15</sup>

## RESULTATEN

### GEVONDEN STUDIES

De zoekactie in Medline leverde 379 artikelen op, waaronder een systematische cochrane review die studies includeerde tot en met augustus 2008.<sup>16</sup> Op basis van titel en samenvatting selecteerden we in eerste instantie 7 artikelen,<sup>16-22</sup> waarvan na lezing van de gehele tekst 2 artikelen overbleven.<sup>21,22</sup> De andere 5 artikelen vielen af aangezien deze studies geen adolescenten betroffen of omdat de studies niet dubbelblind bleken te zijn.

De zoekactie in Embase (109 artikelen) leverde geen aanvullende studies op. Gezien de geringe opbrengst werd besloten de zoekactie in Medline te verruimen door de limitatie 'adolescenten' in de zoekopdracht te laten vervallen. Dit leverde 950 artikelen op. Op basis van titel en samenvatting selecteerden we in eerste instantie 11 artikelen,<sup>13,16,19-27</sup> waarvan er na lezing van de gehele tekst 4 overbleven voor verdere analyse.<sup>19,23-25</sup> De afgevalen 7 artikelen betroffen 2 review-artikelen,<sup>13,26</sup> 1 artikel<sup>27</sup> dat over dezelfde populatie ging als een ander artikel,<sup>24</sup> en 4 artikelen die in de eerste zoekactie al waren gevonden.<sup>16,20-22</sup> De uiteindelijke analyse betrof derhalve 6 artikelen,<sup>19,21-25</sup> waarvan 2 over adolescenten.<sup>21,22</sup> De resultaten staan samengevat in tabel 3.

### STUDIES BIJ ADOLESCENTEN

**Patiënten- en studiekenmerken** Het onderzoek van Hamilton et al. vond plaats in de diabeteskliniek van

het Hospital For Sick Children in Toronto, Canada.<sup>22</sup> De studie van Särnblad et al. vond plaats in Zweden op 5 verschillende kinderafdelingen.<sup>21</sup> Beide studies waren van goede methodologische kwaliteit (zie tabel 2) en bevatten in totaal slechts 57 patiënten. Door klinische en statistische heterogeniteit was het niet mogelijk de resultaten van deze beide studies te poolen in een meta-analyse.

**Resultaten** In de studie van Hamilton et al. daalde de HbA<sub>1c</sub>-waarde in de metforminegroep en was er sprake van een lichte stijging in de placebogroep. Tevens hadden de patiënten die metformine gebruikten ook een lagere insulinedagdosering vergeleken met de placebogroep, maar bij aanvang van de studie waren de beide behandelgroepen niet goed vergelijkbaar. De HbA<sub>1c</sub>-waarde was namelijk 0,7% hoger in de metforminegroep ten opzichte van de placebogroep. In de studie van Särnblad et al. was de daling van HbA<sub>1c</sub> en van de insulinebehoefte in de metforminegroep ten opzichte van de placebogroep niet significant.<sup>21</sup> In de studie van Hamilton et al. werden gegevens met betrekking tot het gewicht aan het einde van de studie niet beschreven. In de studie van Särnblad et al. werd een gewichtstoename van 1 kg in beide groepen gevonden.

**Bijwerkingen** In verband met ernstige hypoglykemieën vielen in de studie van Hamilton et al. 2 patiënten uit: 1 patiënt in de metforminegroep en 1 patiënt in de placebogroep. Patiënten in de metforminegroep hadden iets meer milde hypoglykemieën per week (1,75 (SD:

**TABEL 2** Criteria om de methodologische kwaliteit van gepubliceerde onderzoeken te toetsen, toegepast op 6 studies naar de resultaten van metformine bij patiënten met diabetes mellitus type 1

criterium	1e auteur en score*					
	Meyer <sup>23</sup>	Särnblad <sup>21</sup>	Hamilton <sup>22</sup>	Khan <sup>25</sup>	Lund <sup>24</sup>	Jacobsen <sup>19</sup>
1. Was de procedure van randomisatie adequaat?	?	?	1	1	1	?
2. Was er sprake van geblindeerde toewijzing van de interventie?	?	?	1	1	1	?
3. Waren de groepen bij de start van de studie vergelijkbaar?	1	1	0	1	1	1
4. Was er sprake van blinding van de patiënten?	1	1	1	1	1	1
5. Was er sprake van blinding van de behandelaars?	1	1	1	1	1	1
6. Was er sprake van blinding van de effectbeoordelaars?	?	?	?	?	?	?
7. Werden andere interventies vermeden of waren die gelijk?	?	?	?	1	0	?
8. Was de therapietrouw acceptabel in de groepen?	0	1	0	?	1	1
9. Werden de uitvallers en de patiënten die zich terugtrokken uit de studie beschreven?	1	1	1	1	1	1
10. Werden in beide groepen op dezelfde momenten de metingen verricht?	1	1	1	1	1	1
11. Was er sprake van analyse volgens het 'intention to treat'-principe?	1	0	0	1	1	0
totaal	6	6	6	9	9	6

\*Een studie die voldoet aan het betreffende criterium krijgt de score '1'; ? = kan niet worden vastgesteld.

o,8)) dan patiënten in de placebogroep (0,9 (SD: 0,4); 95%-BI van het verschil: 0,35-1,35).<sup>22</sup> In de metforminegroep hadden 6 van de 14 adolescenten gastro-intestinale klachten vergeleken met 5 van de 13 in de placebogroep. In de metforminegroep viel 1 patiënt af in verband met misselijkheid.

In de studie van Särnblad et al. werden beduidend minder bijwerkingen beschreven.<sup>21</sup> Er werd geen melding gemaakt van ernstige hypoglykemieën. Tijdens de studie vielen er 2 patiënten uit, beide in de metforminegroep, wegens verminderde motivatie en misselijkheid.

#### STUDIES BIJ VOLWASSENEN

**Patiënten- en studiekenmerken** Alle studies waren van hoge methodologische kwaliteit (zie tabel 2). Wederom was het niet mogelijk om de studies te poolen in een meta-analyse.

**Resultaten** Van de 4 gevonden studies werd er alleen in de studie van Khan et al. een verschil in HbA<sub>1c</sub> tussen de placebo- en metforminegroep gevonden.<sup>25</sup> In deze gekruiste studie werd het verschil tussen de beide groepen onderzocht met behulp van een t-toets voor gepaarde waarnemingen in plaats van met een methode die geschikt is voor deze opzet, zoals die volgens Hills en Armitage.<sup>28</sup> De studie van Meyer et al. liet een daling zien van de totale insulinedagdosering. In de studie van Lund et al. was er sprake van een significante daling: -0,06 E/kg/dag (95%-BI: -0,10--0,02). Jacobsen et al. vonden dat metformine tot een daling van 8,8 E in de totale insulinedagdosering leidde.

In de studie van Lund et al. werd een significante afname van gewicht en BMI gevonden. In de studie van Jacobsen et al. werd er een verschil in gewicht gevonden. Gecorrigeerd voor een groepsverschil van 5 kg bij aanvang van de

**TABEL 3** Kenmerken en resultaten van 6 onderzoeken naar gebruik van metformine bij patiënten met diabetes mellitus type 1<sup>19,21-25</sup>

1e auteur; jaar van publicatie	onderzoeksgroep		studieduur	onderzoeksarm	bevindingen: gemiddelde HbA <sub>1c</sub> -waarde in %	
	aandoening, therapie, soort patiënten	(geïnccludeerd) interventie/controle studie afgerond			interventie	controle
Meyer; 2002 <sup>23</sup>	gemiddeld 41 jaar HbA <sub>1c</sub> < 9% insulinedagdosering < 0,75 E/kg	(62)28/31	6 mnd	metformine 850 mg 2 dd	7,58 → 7,45	7,57 → 7,46
Särnblad; 2003 <sup>21</sup>	meisjes 14-20 jaar jongens 16-20 jaar HbA <sub>1c</sub> > 8% insulinedagdosering > 0,9 E/kg	(30)13/13	3 mnd	metformine 500 mg 1 dd week 1 500 mg 2 dd week 2-4 1000 mg 2 dd rest van de studieperiode	9,6 → 8,7	9,5 → 9,2
Hamilton; 2003 <sup>22</sup>	12-17 jaar tanner-stadium 2-5 HbA <sub>1c</sub> > 8,0% en < 11,0% insulinedagdosering > 1,0 E/kg	(30)14/13	3 mnd	metformine start: 500 mg 1 dd hierna: 500 mg 2 dd bij < 50 kg; 1000-500 mg 2 dd bij 50-75 kg; 1000 mg 2 dd bij > 75 kg	9,3 → 9,0	8,6 → 8,9
Khan; 2006 <sup>25</sup>	gemiddeld 48 jaar HbA <sub>1c</sub> > 8% insulinedagdosering† < 0,66 E/kg	(15)15 gekruiste opzet	16 wkn	metformine 850 mg 1 dd week 1 850 mg 2 dd week 2 850 mg 3 dd week 3	8,5 → 7,8	8,7 → 8,5
Lund; 2008 <sup>24</sup>	gemiddeld 45 jaar HbA <sub>1c</sub> ≥ 8,5% insulinedagdosering† 0,74 E/kg	(100)47/45	12 mnd	metformine 500 mg 1 dd week 1 500 mg 2 dd week 2 1000-500 mg week 3 1000 mg 2 dd vanaf week 4	9,34 → 9,25	9,35 → 9,12
Jacobsen; 2009 <sup>19</sup>	gemiddeld 40 jaar HbA <sub>1c</sub> > 8,0% insulinedagdosering† < 0,80 E/kg	(24)12/11	6 mnd	metformine 500 mg 2 dd week 1, 2 1000 mg 2 dd week 3	8,8 → 8,37	9,34 → 9,17

mnd = maanden; wkn = weken.

\*95%-BI staat vermeld als in het originele manuscript of als de gegeven waarden berekend konden worden.

†Insulinedagdosering geen inclusiecriteria.

studie leidde metformine tot een gewichtsafname van 3,9 kg (95%-BI: -7,01--0,71).

**Bijwerkingen** In de studie van Meyer et al. werden in totaal 27 episodes beschreven van ernstige hypoglykemie waarvan 19 in de metforminegroep en 8 in de placebo-groep. Het betrof 5 patiënten in de placebogroep en 3 in de metforminegroep. Het verschil tussen de groepen was niet significant. Jacobsen et al. vonden wel een significant verhoogd aantal hypoglykemieën in de metforminegroep. Er werden geen ernstige hypoglykemieën waargenomen. Bij de andere 2 studies werd geen verschil in het aantal hypoglykemieën gevonden. In alle studies was de uitval van patiënten beperkt. In de studie van Meyer et al. stopten er 3 patiënten uit de metforminegroep in verband met buikpijn of diarree. In de metforminegroep van Jacobsen et al. viel 1 patiënt uit wegens persoonlijke redenen. In de studie van Lund et al. vielen in totaal 8 patiënten uit door

zeer uiteenlopende redenen. De redenen van de uitval in de metforminegroep (2 patiënten), waren gastro-intestinale en cardiovasculaire klachten. Ernstige ketoacidose werd in geen van de studies beschreven.

## BESCHOUWING

### ADOLESCENTEN

Hoewel in de dagelijkse praktijk metformine nu al wordt voorgeschreven in de behandeling van adolescenten met DM1, toont onze systematische literatuurstudie dat er onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing is voor een consistent gunstig effect van deze behandeling op glucoseregulatie en gewicht binnen deze leeftijdsgroep.<sup>14</sup> Metformine leidde in de 2 gepubliceerde dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde studies bij adolescenten met DM1 tot een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-daling van ongeveer 0,6%.<sup>21,22</sup> Het gevonden HbA<sub>1c</sub>-verschil was slechts in 1 studie statistisch significant terwijl de HbA<sub>1c</sub>-waarde in de metforminegroep bij aanvang van de studie 0,7% hoger was.<sup>22</sup> Het is dus mogelijk dat het gevonden verschil in belangrijke mate hierdoor werd veroorzaakt. In deze studie was er tevens sprake van een afname van de totale dagelijkse insulinebehoefte (0,16 E/kg/dag). Er werden echter ook iets meer episodes van hypoglykemie gezien (0,8 episodes per week). In de andere studie bleek er wel een associatie te bestaan tussen de daling van HbA<sub>1c</sub> en de mate van de insulineresistentie.<sup>21</sup>

Andere beperkingen van de gepubliceerde studies waren de geringe patiëntenaantallen. De methodologische kwaliteit van beide studies was goed. Op basis van de inclusiecriteria en de westerse setting zijn deze studies wel goed toepasbaar op de Nederlandse situatie.

Het effect van metformine bij kinderen met DM2 is in 1 gerandomiseerde gecontroleerde studie aangetoond.<sup>29</sup> De HbA<sub>1c</sub> daalde met 1,2% (95-BI: -1,6--0,7) ten opzichte van de placebogroep. Bijwerkingen van metformine bij kinderen met obesitas en DM2 zijn doorgaans mild. Ernstige bijwerkingen werden niet beschreven; over het algemeen werd metformine goed verdragen.<sup>29,30</sup>

### VOLWASSENEN

De studies bij volwassenen gaven geen verdere ondersteuning aan de mening dat toevoeging van metformine aan de behandeling van DM1 leidt tot een daling van HbA<sub>1c</sub>. Natuurlijk hoeft dat ook niet per se indien in zowel de metformine- als de placebogroepen dezelfde algoritmes voor de titratie van insuline worden gebruikt. In een van de studies werden acceptabele HbA<sub>1c</sub>-waarden behaald waarbij in de metforminegroep meer hypoglykemieën aanwezig waren – dat zou een verdere verbetering in de weg hebben kunnen staan. In de andere studies varieerden de behaalde waarden in de controlegroepen van 8,5-

verschil (95%-BI)	bevindingen: gemiddelde hoeveelheid insuline in E/kg/dag		verschil (95%-BI)
	interventie	controle	
-0,02	0,73 → 0,65	0,72 (SD: 0,21) → 0,74 (SD: 0,24)	-0,1
-0,6 (-2,05-0,85)	1,1 → 1,1	1,2 → 1,3	-0,1 (-0,39-19)
-0,6 (-1,16--0,04)	1,21 → 1,07	1,28 → 1,30	-0,16 (-0,29--0,03)
-0,5	60 → 50	60 → 58	-8
0,13 (-0,19-0,44)	0,74 → 0,71	0,74 → 0,77	-0,06 (-0,10--0,02)
-0,31 (-0,95-0,33)	62,7 → 56,8	73,5 → 70,6	-8,8 (-14,62--3,04)

## LEERPUNTEN

- Bij adolescenten met diabetes mellitus type 1 is er vaak sprake van een toegenomen insulinebehoefte. Hierbij spelen hormonale veranderingen een rol maar ook het toenemende probleem van overgewicht.
- Als aanvullende behandeling wordt er in sommige centra metformine aan de behandeling toegevoegd, maar in een uitgebreide literatuurstudie bij adolescenten en volwassenen blijkt hier maar weinig onderzoek naar te zijn gedaan.
- De 6 artikelen die uiteindelijk overbleven lieten onvoldoende evidence zien voor deze aanvullende behandeling met metformine. Een goed opgezette studie moet duidelijkheid gaan geven.

9,2%. Wel werd een ander belangrijk effect van de metformine waargenomen, namelijk een afname van de totale insulinedagdosering. De vraag is natuurlijk of er los van HbA<sub>1c</sub>-verbeteringen ook complicaties kunnen worden voorkomen, zoals ook bij patiënten met DM2 is gevonden, maar voor een antwoord op die vraag zijn grote langdurige studies nodig.

## CONCLUSIE

Als gevolg van de kleine groepsgrootte, de korte studieduur, de methodologische beperkingen, het grote uitgangsverschil in HbA<sub>1c</sub> in de studie van Hamilton et al.,<sup>22</sup> en de niet-conclusieve gegevens in de studie van Särnblad et al.,<sup>21</sup> kunnen we geen definitieve uitspraken doen over het nut van metformine bij de behandeling van adoles-

centen met DM1. Om meer duidelijkheid te krijgen over het effect op onze doelgroep 'adolescenten' is een methodologisch goede studie van langere duur nodig. Er zou dan gekeken moeten worden naar het effect op BMI, HbA<sub>1c</sub>, gemiddelde totale dagdosering van insuline, kwaliteit van leven, aantal ernstige hypoglykemieën en de bijwerkingen. Of hiermee het risico van micro- en macrovasculaire complicaties verandert, is dan nog de vraag, die idealiter ook beantwoord zou moeten worden (in plaats van een surrogaateindpunt als de waarde van HbA<sub>1c</sub>).

Tot die tijd zou men terughoudend moeten zijn met het voorschrijven van metformine bij matig tot slecht gereguleerde insulineresistente adolescenten met DM1. Bij wie het wel gebeurt, zou gestructureerde monitoring moeten plaatsvinden van gevonden effecten en neven-effecten.

Dr. G.S. (Sophie) Mijnhout gaf hulp bij de opzet van de zoekstrategie in de literatuur.

Belangenconflict: prof.dr. H.J.G. Bilo ontvangt een 'non-restricted grant' voor onderzoek van Novo Nordisk en hij is lid van een adviescommissie bij Merck Sharp & Dohme. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 18 augustus 2011

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A3166

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

## LITERATUUR

- 1 Mortensen HB, Roberto KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood diabetes. *Diabet Med.* 1998;15:752-9.
- 2 Webb KL, Dobson AJ, O'Connell DL, et al. Dietary compliance among insulin-dependent diabetes. *J Chronic Dis.* 1984;37:633-43.
- 3 Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 1999;48:2039-44.
- 4 Szadkowska A, Pietrzak I, Mianowska B, Bodalska-Lipinska J, Keenan HA, Toporowska-Kowalska E, et al. Insulin sensitivity in Type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med.* 2008;25:282-8.
- 5 Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med.* 1986;315:215-9.
- 6 Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:2444-50.
- 7 Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in Type 1 diabetes: 'double diabetes' in the diabetes control and the complications trial. *Diabetes Care.* 2007;30:707-12.
- 8 Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes.* 2010;11:4-11.
- 9 Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996;334:574-9.
- 10 Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2002;25:89-94.
- 11 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1998;352:854-65.
- 12 Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 1999;20:489-503.
- 13 Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a review of efficacy. *Diabetologia.* 2010;53:809-20.

- 14 Morris AD, Boyle DI, MacAlpine R, et al. The diabetes audit and research in Tayside Scotland (DARTS) study: electronic record linkage to create a diabetes register. DARTS/MEMO Collaboration. *BMJ*. 1997;315:524-8.
- 15 Van Tulder M, Furlan A, Bombardier C, Bouter L; Editorial Board of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Updated method guidelines for systematic reviews in the cochrane collaboration back review group. *Spine*. 2003;28:1290-9.
- 16 Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006691. .
- 17 Otto-Buczowska E, Nowowiejska B, Jarosz-Chobot P, Stańczyk J. Could oral antidiabetic agents be useful in the management of different types of diabetes and syndromes of insulin resistance in children and adolescents? *Przegl Lek*. 2009;66:388-93.
- 18 Quinn SM, Baur LA, Garnett SP, Cowell CT. Treatment of clinical insulin resistance in children: a systematic review. *Obes Rev*. 2010;11:722-30.
- 19 Jacobsen IB, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. The effect of metformin in overweight patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;105:145-9.
- 20 Sachsse R, Sachsse B. Combined insulin-biguamide treatment in diabetic children. *Med Klin*. 1967;62:1207-9.
- 21 Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:323-9.
- 22 Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2003;26:138-43.
- 23 Meyer L, Bohme P, Delbachian I, et al. The benefits of metformin therapy during continuous insulin infusion treatment of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2002;25:2153-8.
- 24 Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type 1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *PLoS ONE*. 2008;3:e3363. .
- 25 Khan ASA, McLoughney CR, Ahmed AB. The effect of metformin on blood glucose control in overweight patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006;23:1079-84.
- 26 Pang TTL, Narendran P. Addressing insulin resistance in type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:1015-24.
- 27 Lund SS, Tarnow L, Astrup AS, et al. Effect of adjunct metformin treatment on levels of plasma lipids in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:966-77.
- 28 Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;8:7-20. .
- 29 Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002;25:89-94.
- 30 Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, et al. Randomized controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2074-80.