

Autor(id): Helena Lepassar

Küsimus: Metformiini võrreldes sulfonüülurea preparaati või glitasoni või DPP4 inhibiitorit või SGLT2 inhibiitorit või GLP1 agonisti kõigil südame-veresoonkonna haiguse riskiga või olemasoleva südame-veresoonkonna haigusega 2. tüüpi diabeeti põdevatel inimestel ravi alustamisel

Kontekst:

Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Suremus (kõik põhjused) metformiin vs. kontroll (raviskeemis puudub metformiin) (järelkontroll: vahemik 6 kuud kuni 212 kuud)

10 ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,a}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^b	suur ^c	väga suur ^d	väike	puudub	Metformiin-grupis juhtusid 273 2042-st. Kontrollgrupis juhtusid 302 2114-st. RR 0,96 (95% CI 0,84; 1,09)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--------------------------------------	--------------------------	------------------------	-------------------	------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

Suremus (südame-veresoonkonna haigused) metformiin vs. kontroll (raviskeemis puudub metformiin) (järelkontroll: vahemik 6 kuud kuni 212 kuud)

9 ^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,a}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^b	suur ^e	väga suur ^d	väike	puudub	Metformiin-grupis juhtusid 161 1858-st. Kontrollgrupis juhtusid 186 1927-st. RR 0,97 (95% CI 0,80; 1,16)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------------------------	--------------------------	------------------------	-------------------	------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

Müokardiinfarkt metformiin vs. kontroll (raviskeemis puudub metformiin) (järelkontroll: vahemik 6 kuud kuni 12 kuud)

7 ^{1,3,4,5,6,8,10,a}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^b	väike	väga suur ^d	väike	puudub	Metformiin-grupis juhtusid 186 1214-st. Kontrollgrupis juhtusid 230 1288-st. RR 0,99 (95% CI 0,75; 1,06)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------------------	--------------------------	------------------------	-------	------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

Insult metformiin vs. kontroll (raviskeemis puudub metformiin) (järelkontroll: vahemik 6 kuud kuni 212 kuud)

4 ^{1,4,6,10,a}	randomiseeritud uuringud	väga suur ^b	väike	väga suur ^d	väike	puudub	Metformiin-grupis juhtusid 53 990-st. Kontrollgrupis juhtusid 58 1061-st. RR = 1,04 (95% CI 0,73; 1,48)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------------	--------------------------	------------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Perifeersetes veresoontes haigus metformiin vs. kontroll (raviskeemis puudub metformiin) (järelkontroll: vahemik 6 kuud kuni 212 kuud)

4 ^{1,4,6,10,a}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^d	väike	puudub	Metformiin-grupis juhtusid 28 990-st. Kontrollgrupis juhtusid 38 1061-st. RR = 0,81 (95% CI 0,50; 1,31)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Tõsised kardiovaskulaarsed sündmused sulfonüülurea vs. metformiin (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 577 nädalat)

2 ^{f,g}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^d	suur ^h	puudub	Sulfonüülurea grupis juhtusid 78 1589-st. Metformiin-grupis juhtusid 85 1610-st. OR = 0,95 (95% CI 0,34; 2,70)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	------------------------	-------------------	--------	---	--------------------	------------

Suremus (kõik põhjused) sulfonüülurea vs. metformiin (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 577 nädalat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
4 ^{f,g}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väike	väga suur ^d	suur ^h	puudub	OR = 1,29 (95% CI 0,80; 2,13)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

Tõsine hüpertensiooni sulfonüülurea vs. metformiin (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 577 nädalat)

2 ^{f,g}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väga suur ⁱ	väga suur ^d	suur ^h	puudub	OR = 14,72 (95% CI 2,81; 77,30)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	------------------------	-------------------	--------	---------------------------------	--------------------	------------

Suremus (kõik põhjused) metformiin vs. kontroll (platseebo, eluviisisekkumised või aktiivri täpsustamata diabeediravimiga)

3 ^{4,11,12j}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väga suur ^k	suur ^l	väike	puudub	OR = 0,86 (95% CI 0,67; 1,10)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------------------	-------	--------	-------------------------------	--------------------	------------

Suremus (südame-veresoonkonna haigused) metformiin vs. kontroll (platseebo, eluviisisekkumised või aktiivri täpsustamata diabeediravimiga)

3 ^{4,11,12j}	randomiseeritud uuringud	suur ^b	väga suur ^m	suur ^l	väike	puudub	OR = 0,91 (95% CI 0,65; 1,27)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------------	--------------------------	-------------------	------------------------	-------------------	-------	--------	-------------------------------	--------------------	------------

Tõsised kardiovaskulaarsed sündmused metformiin vs. kontroll (platseebo, eluviisisekkumised või aktiivri täpsustamata diabeediravimiga)

2 ^{4,11j}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur ^l	väike	puudub	OR = 0,85 (95% CI 0,65; 1,11)	⊕⊕⊕○ KESKMINE	KRIITILINE
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-------------------------------	------------------	------------

Kardiovaskulaarsed sündmused (ingl cardiovascular events) metformiin vs. sulfonüülurea riskitiheduste suhe (ingl hazard ratio) UK (järelkontroll: vahemik 0.0 aastat kuni 15.0 aastat)

7 ^{13,14,15,16,17,18,19,n}	jälgimisuuritud	suur ^p	väike ^q	suur ^r	väike	puudub	Metformiin monoterapia vs. sulfonüülurea monoterapia HR = 0,81 (95% CI 0,77; 0,85)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-------------------------------------	-----------------	-------------------	--------------------	-------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Äge MI suhteline risk (ingl relative risk) pioglitason vs. metformiin UK

3 ^{20,21,22i}	jälgimisuuritud	suur ^u	väike ^v	väga suur ^w	väike	puudub	Pioglitason vs. metformiin RR = 1,02 (95% CI 0,75; 1,38)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------------	-----------------	-------------------	--------------------	------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Äge MI suhteline risk (ingl relative risk) sulfonüülurea vs. metformiin UK

4 ^{21,23,24,25i}	jälgimisuuritud	suur ^u	suur ^z	väga suur ^w	väike	puudub	Sulfonüülurea vs. metformiin RR = 1,24 (95% CI 1,14; 1,34)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

Vasaku vatsakese mass keskmiste erinevus (ingl standardized mean difference) glyburide vs. metformiin (võrgustik MA) UK (järelkontroll: vahemik 16 nädalat kuni 96 nädalat)

11 <small>26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,ab</small>	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	suur ^{ad}	väga suur ^{ae}	suur ^{af}	puudub	Võrgustik meta-analüüs (n = 11): Glyburide vs. metformiin SMD = -0,01 (95% CI -0,50; 0,49) <small>ag</small>	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

Vasaku vatsakese mass keskmiste erinevus (ingl standardized mean difference) gliclazide vs. metformiin (võrgustik MA) UK (järelkontroll: vahemik 16 nädalat kuni 96 nädalat)

11 <small>26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,ab</small>	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	suur ^{ad}	väga suur ^{ae}	väike	puudub	Võrgustik meta-analüüs (n = 11): Gliclazide vs. metformiin SMD = -0,96 (95% CI -1,56; -0,36)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

Vasaku vatsakese mass keskmiste erinevus (ingl standardized mean difference) metformiin vs. pioglitason (võrgustik MA) UK (järelkontroll: vahemik 16 nädalat kuni 96 nädalat)

11 <small>26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,ab</small>	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	suur ^{ad}	väga suur ^{ae}	suur ^{af}	puudub	Võrgustik meta-analüüs (n = 11): metformiin vs. pioglitason SMD = -0,05 (95% CI -0,52; 0,41)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------------------	--------------------	--------	--	--------------------	------------

Vasaku vatsakese mass keskmiste erinevus (ingl standardized mean difference) metformiin vs. sitagliptiin (võrgustik MA) UK

11 <small>26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,ab</small>	randomiseeritud uuringud	suur ^{ac}	suur ^{ad}	väga suur ^{ae}	väike	puudub	Võrgustik meta-analüüs (n = 11): metformiin vs. sitagliptiin SMD = 0,19 (95% CI -0,55; 0,92)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

aordi pulsiline kiirus ehokardiograafia alusel m/s (ingl arotid-femoral pulse wave velocity, PWV) liraglutiid vs. metformiin šansside suhe (odds ratio) UK (järelkontroll: keskmine 6 kuud)

1 ³⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{ah}	väike	väga suur ^{ai}	suur ^{aj}	puudub	Liraglutiid alguses PWV = 11,8 ± 2,5; Liraglutiid 6 kuu pärast PWV = 10,3 ± 3,3; Metformiin alguses PWV = 11,2 ± 3; Metformiin 6 kuu pärast PWV = 11 ± 3. keskmiste erinevus p < 0,05	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

vasaku vatsakese pikisuunaline pinge ehokardiograafia alusel % (ingl echocardiographic global longitudinal strain, GLS) liraglutiid vs. metformiin šansside suhe (odds ratio) UK (järelkontroll: keskmine 6 kuud)

1 ³⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{ah}	väike	väga suur ^{ai}	suur ^{aj}	puudub	Liraglutiid uuringu alguses GLS = -15,4 ± 3; Liraglutiid 6 kuu pärast GLS = -16,6 ± 2,7; Metformiin uuringu alguses GLS = -15,5 ± 2,9; Metformiin 6 kuu pärast GLS = -15,7 ± 3,2. Keskmiste erinevus < 0,05	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

brahiaalarteri voolu vahendatud dilatatsioon % ehokardiograafia alusel (ingl percentage difference of flow mediated dilatation of brachial artery, FMD%) liraglutiid vs. metformiin šansside suhe (odds ratio) UK (järelkontroll: keskmine 6 kuud)

1 ³⁷	randomiseeritud uuringud	suur ^{ah}	väike	väga suur ^{ai}	suur ^{aj}	puudub	Liraglutiid alguses FMD% = 8,9 ± 3; Liraglutiid 6 kuu pärast FMD% = 13,2 ± 6; Metformiin alguses FMD% = 8,8 ± 5; Metformiin 6 kuu pärast FMD% = 11,8 ± 6 keskmiste erinevus p < 0,05	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	--	--------------------	------------

Suremus (KV põhjused) suhteline risk (ingl relative risk, RR) sulfonüüluurea vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

Tõenduse astme hinnang							Mõju	Tõenduse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	suur ^{af}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 1,60 (95% CI 0,77; 3,30); RR (MA) (n = 2 RCT, 3199 uuritavat) = 1,62 (95% CI 0,72; 3,68)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

Suremus (KV põhjused) suhteline risk (ingl relative risk, RR) DPP4 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	väga suur ^{af,an}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 1,30 (95% CI 0,60; 3,10); RR (MA) (n = 1 RCT, 286 uuritavat) = 2,84 (95% CI 0,12; 69,08)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	----------------------------	--------	---	--------------------	------------

Suremus (KV põhjused) suhteline risk (ingl relative risk, RR) SGLT2 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	väike	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 0,74 (95% CI 0,49; 1,10); RR (MA) (n = 2 RCT, 1434 uuritavat) = 0,59 (95% CI 0,07; 5,12)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

äge koronaarsündroom suhteline risk (ingl relative risk, RR) sulfonüüluurea vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	väike	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 1,10 (95% CI 0,65; 2,00)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

äge koronaarsündroom suhteline risk (ingl relative risk, RR) DPP4 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	suur ^{af}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 0,99 (95% CI 0,54; 1,90); RR (MA) (n = 4 RCT, 5149 uuritavat) = 0,98 (95% CI 0,26; 3,71)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

äge koronaarsündroom suhteline risk (ingl relative risk, RR) SGLT2 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	suur ^{af}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 0,32 (95% CI 0,15; 0,69); RR (MA) (n = 2 RCT, 1434 uuritavat) = 0,82 (95% CI 0,08; 5,64)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

MI suhteline risk (ingl relative risk, RR) sulfonüüluurea vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	väike	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 1,00 (95% CI 0,72; 1,50); RR (MA) (n = 2 RCT, 3199 uuritavat) = 0,82 (95% CI 0,47; 1,46)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

MI suhteline risk (ingl relative risk, RR) DPP4 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	suur ^{af}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 1,10 (95% CI 0,75; 1,60); RR (MA) (n = 3 RCT, 4686 uuritavat) = 0,53 (95% CI 0,08; 3,25)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

MI suhteline risk (ingl relative risk, RR) SGLT2 inhibiitorid vs. metformiin UK (järelkontroll: vahemik 24 nädalat kuni 270 nädalat)

90 ^{ak}	randomiseeritud uuringud	suur ^{al}	väike	väga suur ^{am}	suur ^{af}	puudub	RR (võrgustik MA) (n = 90 RCT) = 0,82 (95% CI 0,54; 1,30); RR (MA) (n = 2 RCT, 1434 uuritavat) = 0,73 (95% CI 0,09; 6,17)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------	--------------------------	--------------------	-------	-------------------------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

suremus (kõik põhjused) riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. sulfonüüluures UK (järelkontroll: vahemik 1.1 aastat kuni 1.4 aastat)

1 ³⁸	jälgimisuuritud ^{ao}	suur ^{ap,aq}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 19 990) vs. sulfonüüluurea (2006) HR = 0,28 (95% CI 0,24-0,33) p <0,001	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	-----------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

kardiovaskulaarsed sündmused riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. sulfonüüluurea UK (järelkontroll: vahemik 1.1 aastat kuni 1.4 aastat)

1 ³⁸	jälgimisuuritud ^{ao}	suur ^{ap,aq}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 19 990) vs. sulfonüüluurea (n = 2006) HR = 0,34 (95% CI 0,29-0,41) p <0,001	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	-----------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

raske hüpoplükeemia episood riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. sulfonüüluures UK (järelkontroll: vahemik 1.1 aastat kuni 1.4 aastat)

1 ³⁸	jälgimisuuritud ^{ao}	väike ^{ap}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 19 990) vs. sulfonüüluurea (n = 2006) HR = 0,08 (95% CI 0,05-0,11) p <0,001	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

MACE riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. DPP4 inhibiitor UK (järelkontroll: keskmine 5 aastat)

1 ³⁹	jälgimisuuritud ^{as}	väike ^{ap}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 172 813) vs. DPP4 (n = 28 508) HR kohandamata = 0,76 (95% CI 0,51; 0,83) HR kohandatud = 0,88 (95% CI 0,78; 0,97) ^{au}	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

MI riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. DPP4 inhibiitor UK (järelkontroll: keskmine 5 aastat)

1 ³⁹	jälgimisuuritud ^{as}	väike ^{ap}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 172 813) vs. DPP4 (n = 28 508) HR kohandamata = 0,66 (95% CI 0,54; 0,79) HR kohandatud = 0,80 (95% CI 0,50; 1,39)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

insult riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. DPP4 inhibiitor UK (järelkontroll: keskmine 5 aastat)

1 ³⁹	jälgimisuuritud ^{as}	väike ^{ap}	väike	suur ^{af}	väike	puudub	metformiin (n = 172 813) vs. DPP4 (n = 28 508) HR kohandamata = 0,97 (95% CI 0,86; 1,08) HR kohandatud = 1,03 (95% CI 0,92; 1,15)	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	-------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	--	--------------------	------------

hüpoplükeemia riskitiheduste suhe (ingl Hazard ratio, HR) metformiin vs. DPP4 inhibiitor UK (järelkontroll: keskmine 5 aastat)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ³⁹	jälgimisuuringud ^{as}	väike ^{ap}	väike	suur ^{at}	väike	puudub	metformiin (n = 172 813) vs. DPP4 (n = 28 508) HR kohandamata = 0,43 (95% CI 0,35; 0,52) HR kohandatud = 0,50 (95% CI 0,41; 0,60)	⊕○○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE

suremus (kõik põhjused) suhteline risk (ingl relative risk) sitagliptiin vs. metformiin (järelkontroll: vahemik 0.9 aastat kuni 1.8 aastat)

1 ⁴⁰	jälgimisuuringud ^{av}	väike ^{ap}	väike	suur ^{aw}	väike	puudub	sitagliptiin (n = 1228) vs. metformiin (n = 83 528) RR = 1,25 (95% CI 0,92; 1,71)	⊕○○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	---------------------	------------

insult, MI või suremus (KV põhjused) suhteline risk (ingl relative risk) sitagliptiin vs. metformiin (järelkontroll: vahemik 0.9 aastat kuni 1.8 aastat)

1 ⁴⁰	jälgimisuuringud ^{av}	väike ^{ap}	väike	suur ^{aw}	väike	puudub	sitagliptiin (n = 1228) vs. metformiin (n = 83 528) RR = 1,22 (95% CI 0,92; 1,65)	⊕○○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
-----------------	--------------------------------	---------------------	-------	--------------------	-------	--------	---	---------------------	------------

Uus tulemusnäitaja

								-	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

CI: usaldusintervall

Selgitused

a. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1620-1629. doi: 10.1007/s00125-017-4337-9. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28770324; PMCID: PMC5552849.

b. Nihke tõenäosust hinnatud autorite poolt

c. I2=43%

d. Tegemist ei ole ainult ravinaivsete patsientidega, lisaks ei ole hinnatud diagnoosimisel patsiendi kardiovaskulaarset riski, vaid ainult kardiovaskulaarseid tüsistusi ravimi võtmise ajal

e. I2=53%

f. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2013 Oct;15(10):938-53. doi: 10.1111/dom.12116. Epub 2013 May 13. PMID: 23594109.

g. Artiklis pole täpsustatud kaasatud uuringuid

h. Kaasatud vähe uuringuid

i. p=0,001

j. Grenet G, Ribault S, Nguyen GB, et al. GLUcose COntrol Safety & Efficacy in type 2 Diabetes, a systematic review and NETWORK meta-analysis. PLoS One. 2019;14(6):e0217701. Published 2019 Jun 25. doi:10.1371/journal.pone.0217701

k. I2=71%

l. Kaasatud uuringutes ei ole ainult kardiovaskulaarse riskiga patsiendid: hüpertensiooniravi saavaid patsiente 11,6-95,1%, düslipideemiaga või statiinravi saavaid patsiente 0,1-92,8%, verevedeldajaid saavaid patsiente 40,2-98,3%, suitsetavaid patsiente 10,2-49,6%.

m. I2=79%

n. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jul 30;18(1):96.

o. retrospektiivne kohortuuring

p. MA mis kaasas retrospektiivsed kohortuuringud. Autorid hindasid nihke riski kasutades Newcastle–Ottawa Skaalat. Newcastle-Ottawa skaalal on kolm kategooriat ja kaheksa punkti. Skaala kasutab tähtedel põhinevat hindamissüsteemi, kus on võimalik saada maksimaalselt 9 tähte. Uuringute hinnangud varieerusid 7-9 tähte.

q. I² = 24%

r. Metformiini monoterapia vs. sulfonüüluurea monoterapia. Ainult Pantalone et al. (2009) uuringus olid kaasatud KVH uuritavad (kaal meta-analüüsis 2,2%)

s. Evans (2006) n = 7967; Johnson (2005) n = 4142; Morgan (2014) n = 5208; Panthalone (2009) n = 20 450; Roumie (2012) n = 161 296; Roumie (2017) n = 131 972; Sillars (2010) n = 1271

t. Pladevall M, Riera-Guardia N, Margulis AV, Varas-Lorenzo C, Calingaert B, Perez-Gutthann S. Cardiovascular risk associated with the use of gliitazones, metformin and sulfonyleureas: meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jan 15;16:14

u. MA mis koosneb kohortuuringutes. Koostajad hinnanud nihkeriski.

v. I² = 17%

w. Pole ainult moniterapia, pole KVH T2D-d

x. Hsiao (2009) n = 473 483; Tzoulaki (2009) n = 91 521; Walker (2008) n = 543 000

y. Horsdal (2011) pesastatud juht-kontrolli; Tzoulaki (2009) kohortuuring; Dormuth (2009) pesastatud juht-kontrolli; Sauer (2006) juht-kontroll

z. I² = 41%

aa. Horsdal (2011) n = 101 313; Tzoulaki (2009) n = 91 521; Dormuth (2009) n = 11 147; Sauer (2006) = 764

ab. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Sep 27;17(1):129.

ac. Nihke risk oli hinnatud MA koostajate poolt, RCT-des oli probleeme pimendamise ja tulemi puuduliku raporteerimisega

ad. ei raporteeritud

ae. Tegemist KVH kaudse markeriga. Pole ainult KVH uuritavad. Pole ainult monoterapia

af. Lai usaldusvahemik

ag. Yamada (2017) n = 115, varasem KVH 0%; Oe (2015) n = 77, varasem KVH 5%; McGavock (2012) n = 49, 8%; Naka (2010) = 81, varasem KVH 0%; McGuire (2010) n = 108, varasem KVH 37%; Pala (2010) n = 40, varasem KVH 0%; van der Meer (2009) n = 71, varasem KVH 0%; Giles (2008) n = 518, varasem KVH 100%; Lee (2007) n = 108, varasem KVH 0%; Pan (2006) n = 40, varasem KVH 0%; Sutton (2002) n = 203, varasem KVH 0%

ah. pimendamine polnud võimalik (metformiin tabletravim, liraglutiid süstervim)

ai. Tegemist KVH kaudse biomarkeriga. Ravinaiivsed patsiendid, Metformiin 1000mg vs. liraglutiid 1,8mg monoterapia. KVH patsiendid jäeti välja (excluded: evidence of coronary or valvular heart disease, congestive heart failure, peripheral vascular disease, liver or kidney failure, history of alcohol or drug abuse, and treatments able to modify glucose metabolism)

aj. valimi suurus 60 inimest, kellest 30 randomiseriti liraglutidi ja 30 metformiini rühma

ak. Lee G, Oh SW, Hwang SS, Yoon JW, Kang S, Joh HK, Kwon H, Kim J, Park D. Comparative effectiveness of oral antidiabetic drugs in preventing cardiovascular mortality and morbidity: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2017 May 25;12(5):e0177646

al. Randomiseerimise ja allocation concealment kohta oli raporteeritud 30–40% uuringutest. Kolmes RCT ei kasutatud pimendamist (open label).

am. Võrgustik koosnes 90 RCT, ainult 23-s neist oli tegemist monoterapiaga. Ainult osadesse uuringutesse olid kaasatud ka KVH patsiendid.

an. väike valim

ao. retrospektiivne kohortuuring

ap. kohortuuring

aq. metformiini rühmas oli kaasuva KVH-ga 6367, 31.9% patsienti, sulfonüüluurea rühmas kaasuva KVH-ga 925, 46.1%

ar. pole ainult KVH patsiendid

as. andmebaasi põhine

at. pole ainult KVH patsiendid: metformiini rühmas oli 31,68% KVH, DPP4 rühmas oli 32,07% KVH

au. kohandati soole, diabeedi kestvusele, kaasuvate haigustele (hüpertensioon, hüperlipideemia, südame isheemiatõbi, insult, MI, südamepuudulikkus, Charlsoni kaasuvate haiguste indeks), diabeedi tüsistustele (diabeedi tüsistuste tõsiduse indeks), kaasuvate haiguste ravimid.

av. retrospektiivne kohortuuring

aw. pole ainult KVH patsiendid. DPP4 rühmas südame isheemiatõbi 16,1% ja metformiini rühmas 10,8%; tserebrovaskulaarne haigus DPP4 rühmas 7,9% ja metformiini rühmas 5,7%

Viited

1. Gram, Jeppe, Henriksen, Jan Erik, Grodum, Ellen, Juhl, Henning, Hansen, Tony Bill, Christiansen, Christian, Yderstræde, Knud, Gjessing, Hans, Hansen, Henrik M., Vestergaard, Vibe, Hangaard, Jørgen, Beck-Nielsen, Henning. Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: The randomized multicenter South Danish Diabetes Study. *Diabetes Care*; 2011/01/01.
2. Horton, E. S., Clinkingbeard, C., Gatlin, M., Foley, J., Mallows, S., Shen, S.. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes.. *Diabetes Care*; 2000/11/01.
3. Hällsten, Kirsti, Virtanen, Kirsi A., Lönnqvist, Fredrik, Sipilä, Hannu, Oksanen, Airi, Viljanen, Tapio, Rönnemaa, Tapani, Viikari, Jorma, Knuuti, Juhani, Nuutila, Pirjo. Rosiglitazone but Not Metformin Enhances Insulin- and Exercise-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes*; 2002/12/01.
4. Kooy, Adriaan, de Jager, Jolien, Lehert, Philippe, Bets, Daniël, Wulffélé, Michiel G., Donker, Ab J. M., Stehouwer, Coen D. A.. Long-term Effects of Metformin on Metabolism and Microvascular and Macrovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine*; 2009-03-23.
5. Rachmani, Rita, Slavachevski, Inna, Levi, Zohar, Zadok, Bat-Sheva, Kedar, Yoav, Ravid, Mordchai. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *European Journal of Internal Medicine*; 2002/10/01.
6. Holman, Rury R., Paul, Sanjoy K., Bethel, M. Angelyn, Matthews, David R., Neil, H. Andrew W.. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>; 2009-07-17.
7. DeFronzo, Ralph A., Goodman, Anita M., Group, the Multicenter Metformin Study. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199508313330902>; 2009-08-20.
8. Hermann, L. S., Kalén, J., Katzman, P., Lager, I., Nilsson, A., Norrhamn, O., Sartor, G., Ugander, L.. Long-term glycaemic improvement after addition of metformin to insulin in insulin-treated obese type 2 diabetes patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 2001.
9. Chiasson, Jean-Louis, Naditch, Lisa. The Synergistic Effect of Miglitol Plus Metformin Combination Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*; 2001/06/01.
10. . Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (London, England)*; Sep 12, 1998.
11. Cryer, Dennis R., Nicholas, Savian P., Henry, David H., Mills, Donna J., Stadel, Bruce V.. Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention Versus Conventional Approach The COSMIC Approach Study. *Diabetes Care*; 2005/03/01.
12. . Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*; 1998/09/12.
13. Sillars, B., Davis, W. A., Hirsch, I. B., Davis, T. M. E.. Sulphonylurea-metformin combination therapy, cardiovascular disease and all-cause mortality: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*; Sep 2010.
14. Roumie, Christianne L., Min, Jea Young, D'Agostino McGowan, Lucy, Presley, Caroline, Grijalva, Carlos G., Hackstadt, Amber J., Hung, Adriana M., Greevy, Robert A., Elasy, Tom, Griffin, Marie R.. Comparative Safety of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on the Risk of Heart Failure: A Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*; Apr 19, 2017.
15. Roumie, Christianne L., Hung, Adriana M., Greevy, Robert A., Grijalva, Carlos G., Liu, Xulei, Murff, Harvey J., Elasy, Tom A., Griffin, Marie R.. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*; Nov 06, 2012.
16. Pantalone, Kevin M., Kattan, Michael W., Yu, Changhong, Wells, Brian J., Arrigain, Susana, Jain, Anil, Atreja, Ashish, Zimmerman, Robert S.. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetologica*; Jun 2009.
17. Morgan, C. Li, Mukherjee, J., Jenkins-Jones, S., Holden, S. E., Currie, C. J.. Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study. *Diabetes, Obesity & Metabolism*; Oct 2014.
18. Johnson, J. A., Simpson, S. H., Toth, E. L., Majumdar, S. R.. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*; Apr 2005.
19. Evans, J. M. M., Ogston, S. A., Emslie-Smith, A., Morris, A. D.. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*; May 2006.
20. Walker, Alexander M., Koro, Carol E., Landon, Joan. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents in the PharMetrics database 2000-2007. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; Aug 2008.
21. Tzoulaki, Ioanna, Molokhia, Mariam, Curcin, Vasa, Little, Mark P., Millett, Christopher J., Ng, Anthea, Hughes, Robert I., Khunti, Kamlesh, Wilkins, Martin R., Majeed, Azeem, Elliott, Paul. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ (Clinical research ed.)*; Dec 03, 2009.
22. Hsiao, Fei-Yuan, Huang, Weng-Foung, Wen, Yu-Wen, Chen, Pei-Fen, Kuo, Ken N., Tsai, Yi-Wen. Thiazolidinediones and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study of over 473,000 patients using the National Health Insurance database in Taiwan. *Drug Safety*; 2009.
23. Dormuth, Colin R., Maclure, Malcolm, Carney, Greg, Schneeweiss, Sebastian, Bassett, Ken, Wright, James M.. Rosiglitazone and myocardial infarction in patients previously prescribed metformin. *PLoS One*; Jun 27, 2009.

24. Sauer, William H., Cappola, Anne R., Berlin, Jesse A., Kimmel, Stephen E.. Insulin sensitizing pharmacotherapy for prevention of myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology*; Mar 01, 2006.
25. Horsdal, Henriette Thisted, Søndergaard, Flemming, Johnsen, Søren Paaske, Rungby, Jørgen. Antidiabetic treatments and risk of hospitalisation with myocardial infarction: a nationwide case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*; Apr 2011.
26. St John Sutton, Martin, Rendell, Marc, Dandona, Paresh, Dole, Jo F., Murphy, Karen, Patwardhan, Rita, Patel, Jai, Freed, Martin. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*; Nov 2002.
27. Pan, Nan-Hung, Lee, Tsung-Ming, Lin, Mei-Shu, Huang, Chen-Ling, Chang, Nen-Chung. Association of gliclazide and left ventricular mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*; Nov 2006.
28. Giles, Thomas D., Miller, Alan B., Elkayam, Uri, Bhattacharya, Mondira, Perez, Alfonso. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*; Aug 2008.
29. Pala, Selcuk, Esen, Ozlem, Akçakoyun, Mustafa, Kahveci, Gökhan, Kargin, Ramazan, Tigen, Kürşat, Karaahmet, Tansu, Açar, Göksel, Esen, Ali Metin, Kirma, Cevat. Rosiglitazone, but not pioglitazone, improves myocardial systolic function in type 2 diabetic patients: a tissue Doppler study. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*; May 2010.
30. McGuire, Darren K., Abdullah, Shuaib M., See, Raphael, Snell, Peter G., McGavock, Jonathan, Szczepaniak, Lidia S., Ayers, Colby R., Drazner, Mark H., Khera, Amit, de Lemos, James A.. Randomized comparison of the effects of rosiglitazone vs. placebo on peak integrated cardiovascular performance, cardiac structure, and function. *European Heart Journal*; Sep 2010.
31. Naka, Katerina K., Pappas, Konstantinos, Papathanassiou, Katerina, Papamichael, Nikolaos D., Kazakos, Nikolaos, Kanioglou, Chryssanthi, Makryiannis, Demetrios, Katsouras, Christos S., Liveris, Kostas, Tsatsoulis, Agathocles, Michalis, Lampros K.. Lack of effects of pioglitazone on cardiac function in patients with type 2 diabetes and evidence of left ventricular diastolic dysfunction: a tissue doppler imaging study. *Cardiovascular Diabetology*; Sep 23, 2010.
32. McGavock, Jonathan, Szczepaniak, Lidia S., Ayers, Colby R., Abdullah, Shuaib M., See, Raphael, Gore, M. Odette, Drazner, Mark H., de Lemos, James A., McGuire, Darren K.. The effects of rosiglitazone on myocardial triglyceride content in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled trial. *Diabetes & Vascular Disease Research*; Apr 2012.
33. van der Meer, Rutger W., Rijzewijk, Luuk J., de Jong, Hugo W. A. M., Lamb, Hildo J., Lubberink, Mark, Romijn, Johannes A., Bax, Jeroen J., de Roos, Albert, Kamp, Otto, Paulus, Walter J., Heine, Robert J., Lammertsma, Adriaan A., Smit, Johannes W. A., Diamant, Michaela. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*; Apr 21, 2009.
34. Oe, Hiroki, Nakamura, Kazufumi, Kihara, Hajime, Shimada, Kenji, Fukuda, Shota, Takagi, Tsutomu, Miyoshi, Toru, Hirata, Kumiko, Yoshikawa, Junichi, Ito, Hiroshi, FESC, for Effect of a DPP-4 inhibitor on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes and diabetic cardiomyopathy (3D) study investigators. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular Diabetology*; Jun 19, 2015.
35. Yamada, Hirotsugu, Tanaka, Atsushi, Kusunose, Kenya, Amano, Rie, Matsuhisa, Munehide, Daida, Hiroyuki, Ito, Masaaki, Tsutsui, Hiroyuki, Nanasato, Mamoru, Kamiya, Haruo, Bando, Yasuko K., Odawara, Masato, Yoshida, Hisako, Murohara, Toyooki, Sata, Masataka, Node, Koichi, Investigators, PROLOGUE, Study. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovascular Diabetology*; 05 11, 2017.
36. Lee, Tsung-Ming, Lin, Mei-Shu, Tsai, Chang-Her, Huang, Chen-Ling, Chang, Nen-Chung. Effects of sulfonylureas on left ventricular mass in type 2 diabetic patients. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*; Jan 2007.
37. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, Georgiou D, Andreadou I, Parissis J, Triantafyllidi H, Lekakis J, Iliodromitis E, Dimitriadis G, Ikonomidis I. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*; 2018.
38. Whitlock RH, Houghen I, Komenda P, Rigatto C, Clemens KK, Tangri N. A Safety Comparison of Metformin vs Sulfonylurea Initiation in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clin Proc*; 2020.
39. Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*; 2016.
40. Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, Vaag A, Torp-Pedersen C. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. *Diabetes Obes Metab*; 2014.