

Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Wat is het effect van intensieve versus conventionele glykemiecontrole op het vlak van microvasculair en macrovasculair lijden bij een cohort van type 2-diabetespatiënten tien jaar na het afsluiten van de UKPDS-interventiestudie?
- **Achtergrond** De 'United Kingdom Prospective Diabetes Study' (UKPDS) toonde aan dat intensief behandelde type 2-diabetespatiënten na mediaan tien jaar een lager risico hadden van microvasculaire complicaties in vergelijking met conventioneel behandelde patiënten¹. Op het vlak van macrovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit was er geen significant verschil. Na het stopzetten van de oorspronkelijke RCT werden alle patiënten gedurende tien jaar opgevolgd in een observationele studie.

Analyse
J. Wens

Referentie
Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Bestudeerde populatie

- oorspronkelijke RCT: 4209 personen tussen 25 en 65 jaar met een nuchtere glykemie >108 mg/dl, zonder nefro- en retinopathie, zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis
- observationele studie: 3277 overlevenden van de UKPDS-studie: 2397 van de oorspronkelijke intensief behandelde patiënten, met respectievelijk insuline/hypoglykemiërend sulfamide (2118) en metformine (279) en 880 van de oorspronkelijk conventioneel behandelde patiënten.

Onderzoeksopzet

- **prospectieve cohortstudie**
- gedurende de eerste vijf jaar: jaarlijks bezoek aan UKPDS-polikliniek voor de opvolging van bloeddruk, nuchtere glykemie, HbA1c, creatinine, verhouding albumine/creatinine en voor het invullen van twee vragenlijsten: **EQ-5D** en vragenlijst over het gebruik van verschillende hulpdiensten; driejaarlijks klinisch onderzoek
- gedurende de volgende vijf jaar: opsturen van vragenlijsten aan alle deelnemers.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten (identiek aan de RCT): diabetesgerelateerde eindpunten, diabetesgerelateerde mortaliteit, globale mortaliteit, myocardinfarct, CVA, perifere vasculair lijden, microvasculair lijden
- **analyse volgens intention to treat.**

Resultaten

- mediane follow-up: 16,8 jaar in de hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep (8,5 jaar in cohortstudie) en 17,7 jaar in de metforminegroep (8,8 jaar in de cohortstudie)
- vanaf één jaar na het beëindigen van de RCT: geen verschil in HbA1c tussen de intensief en de conventioneel behandelde groep
- verschil tussen de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep en de conventioneel behandelde groep en tussen de intensieve metforminegroep en de conventioneel behandelde groep op het vlak van primaire uitkomstmaten: zie tabel.

Besluit van de auteurs

Ondanks het vroege verdwijnen van het verschil in glykemiecontrole tussen de intensieve en de conventionele behandelingsgroep, bleef tien jaar na het stopzetten van de RCT de daling van het microvasculaire risico behouden en was er een bijkomende daling van het risico van myocardinfarct en globale mortaliteit. Personen met overgewicht bleven een voordeel hebben met metformine.

Financiering: een breed consortium van nationale en internationale verenigingen en farmaceutische bedrijven financierde de oorspronkelijke UKPDS-studie. Ook de opvolgstudie werd gefinancierd door een dergelijk consortium.

Belangenvermenging: de auteurs ontvingen financiële vergoedingen van verschillende farmaceutische bedrijven voor diverse redenen.

Tabel: **Relatief risico** (met 95% betrouwbaarheidsinterval en p-waarde) van primaire uitkomstmaten tussen de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep en de conventioneel behandelde groep enerzijds en tussen de intensieve metforminegroep en de conventioneel behandelde groep anderzijds.

Uitkomstmaat	Hypoglykemiërend sulfamide/insuline	Metformine
Diabetesgerelateerde eindpunten	0,91 (0,83 - 0,99); p=0,04	0,79 (0,66 - 0,95); p=0,01
Diabetesgerelateerde mortaliteit	0,83 (0,73 - 0,96); p=0,01	0,70 (0,53 - 0,92); p=0,01
Globale mortaliteit	0,87 (0,79 - 0,96); p=0,007	0,73 (0,59 - 0,89); p=0,002
Myocardinfarct	0,85 (0,74 - 0,97); p=0,01	0,67 (0,51 - 0,89); p=0,005
CVA	0,91 (0,73 - 1,13); N.S.	0,80 (0,50 - 1,27); N.S.
Perifeer vaatlijden	0,82 (0,56 - 1,19); N.S.	0,63 (0,32 - 1,27); N.S.
Microvasculair lijden	0,76 (0,64 - 0,89); p=0,001	0,84 (0,60 - 1,17); N.S.

1. Wens J. Intensieve behandeling van diabetes type 2-patiënten. *Minerva* 1999;28(3):127-8.
2. O'Sullivan EP, Dinneen SF. Benefits of early intensive glucose control to prevent diabetes complications were sustained for up to 10 years. *Evid Based Med* 2009;14:9-10.
3. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro- en macro-) vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.

4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
6. Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. WVVH-VDV Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: diabetes mellitus type 2. *Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005.*

Methodologische beschouwingen

De auteurs van deze observationele studie vermelden duidelijk in hun protocol dat er geen enkele poging werd ondernomen om de toegewezen behandeling van de oorspronkelijke RCT te behouden. We kunnen veronderstellen dat de behandeling van de patiënten afgestemd was op de aanbevelingen die gelden in het Verenigd Koninkrijk. De resultaten van de UKPDS-interventiestudie hadden trouwens een aanzienlijke inhoudelijke wijziging van deze aanbevelingen voor gevolg. De auteurs kozen voor een verdere opvolgtermijn van tien jaar die volgens hen zou overeenkomen met een geprojecteerde mortaliteit van 50%. De totale mortaliteit na tien jaar bedroeg slechts 44%. De analyse van de resultaten gebeurde volgens het intention to treat principe, wat de kans op vertekening van de resultaten verminderde. De inclusieperiode van de oorspronkelijke RCT bedroeg in totaal veertien jaar. Bij de start van het observationele onderzoek waren sommige patiënten reeds zes jaar en andere reeds twintig jaar in de studie opgenomen. De incidentie wordt daarom uitgedrukt in absoluut risico op 1 000 persoonjaren. Ook voor de berekening van relatieve risico's hielden de auteurs rekening met deze ongelijkheid.

Interpretatie van de resultaten

Op het einde van de RCT kreeg 64% van de patiënten in de intensieve behandelingsgroep een combinatiebehandeling van insuline en orale antidiabetica versus 46% in de conventionele behandelingsgroep. Dit verschil in behandeling verdween na vijf jaar opvolging in de cohortstudie. Het verschil in HbA1c tussen beide groepen verdween reeds na één jaar opvolging. Toch bleef de significante daling van microvasculaire complicaties in de hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep versus de conventionele groep na tien jaar opvolging behouden. 294 (95% BI van 196 tot 641) patiënten moesten intensief behandeld worden met hypoglykemiërend sulfamide/insuline om op 1 000 persoonjaren één microvasculaire complicatie te voorkomen². Bovendien was er, in tegenstelling tot de interventieperiode, na tien jaar ook een significante daling van het risico op myocardinfarct (NNT 341; 95% BI van 197 tot 1 701) en van globale mortaliteit (NNT 254; 95% BI van 158 tot 826)². De brede betrouwbaarheidsintervallen van deze NNT's geven aan dat het hier gaat om een grove schatting. De commentatoren van Evidence Based Medicine berekenden deze NNT's door de resultaten van de cohortstudie te interpreteren zoals bij een RCT². Methodologisch is dit niet correct, omdat er tijdens de observatieperiode van tien jaar geen enkele interventie voorzien was.

Uit deze resultaten blijkt dat de voordelen van een intensieve behandeling versus een conventionele behandeling tien jaar na het stopzetten van de RCT blijven bestaan en zelfs sterker worden. Een mogelijke verklaring is volgens de auteurs dat men de opgelopen microvasculaire en macrovasculaire schade door hyperglykemie niet ongedaan kan maken door pas later (na tien jaar) een striktere glykemiecontrole in te stellen. Hoe langer men wacht na de diagnose van type 2-diabetes om de glykemie te controleren, hoe groter de schade op langere termijn zal zijn. Er was geen verschil in daling van microvasculair lijden tussen de metformine- en de intensieve hypoglykemiërend sulfamide/insulinegroep. Toch kon er geen significant verschil tussen de metformine- en de conventionele groep vastgesteld worden. Dit is eventueel te verklaren door een te klein aantal deelnemers (onvoldoende power) in de metforminegroep.

Andere studies

In tegenstelling tot de opvolgstudie van de UKPDS-studie konden noch de ADVANCE-, noch de ACCORD-studie een reductie van macrovasculaire gebeurtenissen aantonen met intensieve (streefwaarde HbA1c respectievelijk $\leq 6,5$ en < 6) versus conventionele glykemiecontrole^{3,4}. De vastgestelde langetermijneffecten na een periode van intensieve glykemiecontrole in deze studie zijn vergelijkbaar met de langetermijnresultaten van de 'Diabetes Control and Complications Trial' studie (DCCT) bij patiënten met type 1-diabetes⁵. In de DCCT-studie was bij de patiënten met strikte glykemiecontrole na zeventien jaar opvolging het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen gedaald met 42%.

Voor de praktijk

Met deze studie wordt nogmaals het belang aangetoond van een goede glykemiecontrole zodra de diagnose van type 2-diabetes bekend is. Wanneer men gedurende tien jaar met een intensieve behandeling een gemiddelde HbA1c van 7% bereikt in plaats van 7,9% met een conventionele behandeling¹ zal dit op lange termijn (zeventien tot achttien jaar) leiden tot een daling van microvasculaire en macrovasculaire gebeurtenissen. Voor cardiovasculaire preventie is het bij diabetespatiënten belangrijk om, naast glykemiecontrole, ook rookstop, bloeddruk- en lipidendaaling te bekomen⁶.

● Besluit Minerva

Tien jaar na het stopzetten van de UKPDS-studie, die het belang onderzocht van een intensieve behandeling van type 2-diabetes (streefwaarde van nuchtere glykemie < 110 mg/dl) versus een conventionele behandeling, toont deze observationele studie een blijvend gunstig effect aan op het aantal microvasculaire gebeurtenissen en een gunstig effect op lange termijn (tien jaar na het beëindigen van de RCT) op de incidentie van myocardinfarct en totale mortaliteit.