

# Intensieve controle van type 2-diabetes en cardiovasculaire preventie

- **Klinische vraag** Vermindert intensievere glykemiecontrole bij type 2-diabetes de macrovasculaire complicaties en globale mortaliteit meer dan een conventionele behandeling?
- **Achtergrond** Uit observationele studies blijkt dat betere glykemiecontrole het cardiovasculaire risico vermindert. In RCT's is deze winst aangetoond voor de preventie van microvasculaire gebeurtenissen. Alleen voor metformine (op basis van een subgroepenanalyse) is er een winst aangetoond voor de preventie van macrovasculaire gebeurtenissen (UKPDS-studie). Is het gebrek aan effect in de meest recente RCT's te wijten aan onvoldoende power voor deze uitkomstmaat? Kan een meta-analyse van deze studies hierop antwoord geven?

**Analyse**  
P. Chevalier

## Referentie

Ray KK, Kondapally SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.

## Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Central en EMBASE van januari 1970 tot januari 2009; alleen Engelstalige publicaties
- zoektocht in referentielijsten van relevante artikels, incl. meta-analyses en reviews; raadpleging van experts.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die intensieve behandeling vergelijken met conventionele behandeling (placebo, referentiebehandeling, minder intensieve glykemiecontrole); cardiovasculaire gebeurtenissen als primaire uitkomstmaat; stabiele pathologie (exclusie van gehospitaliseerde patiënten)
- exclusie: ADOPT- en RECORD-studie omdat cardiovasculaire gebeurtenissen geen primaire uitkomstmaat waren, DREAM-studie bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie, UGDP-studie bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie + diabetes, Steno-2-studie met meerdere interventies, Kumamoto-studie met samengestelde uitkomstmaat zonder analyse van de individuele componenten
- uiteindelijke inclusie van 5 RCT's; combinatie van UKPDS-33-studie<sup>1</sup> en UKPDS-34-studie<sup>2</sup> tot één UKPDS-studie.

### Bestudeerde populatie

- 33 040 patiënten met type 2-diabetes
- kenmerken naargelang de studies:
  - UKPDS: diabetes sedert minder dan één jaar
  - andere studies: diabetes van langere duur (acht tot twaalf jaar); voorgeschiedenis van macrovasculaire gebeurtenissen (bij 32 tot 100% van de patiënten); gemiddelde leeftijd van 53 tot 66 jaar; >50% mannen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: niet-fataal myocardinfarct, coronaire lijden (fataal of niet-fataal myocardinfarct), CVA, globale mortaliteit
- secundaire uitkomstmaten: hartfalen, hypoglykemie, gewichtstoename
- random effects model voor de analyse
- **Chi<sup>2</sup>** en **I<sup>2</sup>** voor het testen van heterogeniteit.

## Resultaten

- gemiddelde HbA1c 0,9% lager met intensieve behandeling
- primaire uitkomstmaten: *zie tabel*
- secundaire uitkomstmaten: geen significant verschil voor hartfalen; meer patiënten met episodes van hypoglykemie (38,1% versus 28,6% - zonder statistische toets) en met ernstige hypoglykemie bij intensieve behandeling (2,3% versus 1,2%); gemiddeld 2,5 kg méér gewicht (SD 1,2) na intensievere behandeling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat over het geheel van alle studies, intensieve glykemiecontrole het aantal coronaire gebeurtenissen significant vermindert in vergelijking met conventionele behandeling, zonder het sterfterisico te verhogen. De beste manier en snelheid waarmee HbA1c wordt verlaagd, kan verschillen van populatie tot populatie.

**Financiering:** verschillende auteurs werden gefinancierd via beurzen.

**Belangenvermenging:** twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische firma's.

Tabel. Resultaten van de belangrijkste uitkomstmaten voor intensieve glykemiecontrole versus conventionele behandeling.

Uitkomstmaat	OR (95% BI)	I <sup>2</sup> (95% BI)	Percentage gebeurtenissen bij conventionele behandeling
Niet-fataal myocardinfarct	0,83 (0,75 - 0,93)	0,0 (0,0 - 69,3)	4,8%
Hartfalen	0,85 (0,77 - 0,93)	0,0 (0,0 - 52,7)	7,2%
CVA	0,93 (0,81 - 1,06)	0,0 (0,0 - 62,0)	3,4%
Globale mortaliteit	1,02 (0,87 - 1,19)	58 (0,0 - 84,4)	8,3% (18,6/1 000 patiëntjaren)

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

3. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.

4. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.

## Methodologische beschouwingen

De auteurs voerden hun meta-analyse over het geheel gezien correct uit: zoektocht in drie gevalideerde databanken, zeer strikte inclusiecriteria en goede gegevensextractie. De exclusie van verschillende grote studies is goed gemotiveerd. Vreemd genoeg vermelden ze niets over de kwaliteit van de studies. Ze onderzoeken wel de statistische heterogeniteit van de resultaten. Er is alleen heterogeniteit voor mortaliteit wat de interpretatie van het niet-significante resultaat des te delicaat maakt. Op het statistische vlak moeten we enigszins terughoudend zijn. Drie studies beschikken over hazard ratios voor de primaire uitkomstmaten van deze meta-analyse; in twee andere studies zijn alleen de absolute waarden beschikbaar. De auteurs hanteren deze gegevens zodanig dat ze alles tot OR kunnen omrekenen en houden hierbij geen rekening met de moeilijkheden die deze manier van berekenen met zich meebrengt.

## Resultaten in perspectief

De auteurs benadrukken de positieve resultaten van een intensieve behandeling op het vlak van niet-fataal myocardinfarct en ischemie. Het niet-significante resultaat voor de preventie van CVA wijten ze met vrij grote zekerheid aan het geringere aantal gebeurtenissen. Ook het verschil voor globale mortaliteit is niet significant. Het aantal gebeurtenissen is hier in verhouding groter dan bij de andere uitkomstmaten. De auteurs berekenen een NNT voor twee van de vier belangrijkste uitkomstmaten: 87 voor myocardinfarct en 69 voor CVA (met een statistisch niet-significant resultaat!). Vermits ze geen betrouwbaarheidsintervallen vermelden, kunnen we de precisie van de resultaten niet beoordelen (en dus ook niet de klinische relevantie). Bij de interpretatie van deze meta-analyse moeten we de resultaten herbekijken in het licht van de geïncludeerde studies. De UKPDS-studie kon geen meerwaarde aantonen van strikte glykemiecontrole bij type 2-diabetes, behalve bij een subgroep van patiënten behandeld met metformine<sup>1,2</sup>. De langetermijnresultaten (10 jaar na stopzetting van de RCT) wijzen echter op een voordeel voor intensieve controle<sup>3</sup>.

Gemiddelde HbA1c-waarden in de geïncludeerde studies:

- UKPDS<sup>1,2</sup>: 7% bij intensieve behandeling en 7,9% bij referentiebehandeling
- PRO-active<sup>4</sup>: 7,0% bij intensieve behandeling en 7,6% bij referentiebehandeling
- ADVANCE<sup>5</sup>: 6,8% bij intensieve behandeling en 7,3% bij referentiebehandeling

- ACCORD<sup>6</sup>: 6,4% bij intensieve behandeling en 7,5% bij referentiebehandeling
- VADT<sup>7</sup>: 6,9% bij intensieve behandeling en 8,4% bij referentiebehandeling.

De vergelijking van de HbA1c waarden toont aan dat 'intensieve controle' een andere betekenis heeft naargelang de studies. Dit helpt uiteraard de clinicus niet bij het bepalen van de optimale streefwaarde.

De PRO-active-studie evalueerde het nut van het toevoegen van pioglitazon. In de ACCORD-studie werd de studie-arm met intensieve behandeling vroegtijdig stopgezet omwille van het verhoogde mortaliteitsrisico.

Daarnaast zijn er ook nog andere populatieverschillen tussen deze studies, o.a. op het vlak van de duur van diabetes vóór inclusie. De ACCORD- en de VADT-studie includeerden patiënten met de langste voorgeschiedenis van diabetes (tien jaar of meer). In beide studies is het mortaliteitsrisico groter met intensieve behandeling. De studies verschillen ook op het vlak van demografische kenmerken, opvolgingsduur en toegediende antidiabetica. Het is dus niet mogelijk om op basis van deze meta-analyse te besluiten welke behandeling het meest effectief is. De auteurs geven zelf ook toe dat er geen conclusies mogelijk zijn in functie van subgroepen volgens leeftijd, geslacht, duur van diabetes, initiële HbA1c, cardiovasculaire voorgeschiedenis of co-morbiditeit. Een meta-analyse met individuele patiëntgegevens of andere RCT's zijn noodzakelijk om dit te weten te komen. Deze meta-analyse bevestigt ook de gewichtstoename en het risico van hypoglykemie (o.m. ernstige) bij intensievere controle. Dit zijn belangrijke elementen in het overleg met de patiënt over de behandelingskeuze.

## Voor de praktijk

Moet glykemiecontrole bij type 2-diabetes gericht zijn op het bereiken van eenzelfde lage HbA1c, ongeacht de leeftijd, het geslacht, de duur van de diabetes of de cardiovasculaire voorgeschiedenis? In deze meta-analyse vinden we geen antwoord op deze vraag, of toch geen beter antwoord dan in elk van de afzonderlijke studies. De resultaten geven niet aan welke 'intensieve' behandeling best kan gestart worden. De algemene aanbeveling lijkt een streefwaarde van HbA1c te zijn die dicht bij 7% ligt. Deze aanbeveling kan in de toekomst mogelijk veranderen bij het verschijnen van nieuwe studies. Vergeten we ook niet dat bij type 2-diabetes, controle van de bloeddruk en cholesterolverlaging met een statine, een bewezen nut hebben op het cardiovasculaire vlak.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse groepeerde de belangrijkste RCT's en analyseert de meerwaarde van intensieve glykemiecontrole versus referentiebehandeling bij type 2-diabetes. Voor sommige cardiovasculaire uitkomstmaten is er een voordeel, maar niet voor globale mortaliteit. Voor de praktijk levert deze meta-analyse geen nieuwe, duidelijke informatie op (welk type antidiabeticum, welke streefwwaarden in functie van de patiëntkenmerken). De meta-analyse roept dezelfde vragen op als de geïncludeerde studies (intensieve behandeling verhoogt het risico bij personen met reeds lang bestaande diabetes en dus met een groter cardiovasculair risico).

5. Chevalier P, Wens J. Intensiteit van glykemiecontrole en cardio- (micro-)vasculair risico. *Minerva* 2008;7(7):108-9.  
6. 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.

7. Chevalier P, Jandrain B. Cardiovasculair voordeel van intensieve glykemiecontrole? *Minerva* 2009;8(6):82-3.