



UKPDS-studie: daling van de incidentie van complicaties van type 2-diabetes behouden na 24 jaar?

Referentie

Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024;404:145-55.
DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB.
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Hoe lang wordt bij patiënten een daling van de incidentie van micro- en macrovasculaire complicaties waargenomen wanneer ze vanaf de diagnose van type 2-diabetes een intensieve hypoglykemische behandeling kregen?

Achtergrond

Een intensieve hypoglykemische behandeling vanaf het moment van de diagnose vermindert de incidentie van microvasculaire complicaties bij type 1-diabetes (1993) (1). Zo ook vermindert een intensieve behandeling vanaf het moment van de diagnose van type 2-diabetes (UKPDS-studies (1998)) de incidentie van micro- en macrovasculaire complicaties, zonder majeur risico van hypoglykemie (2,3). Er volgde een prospectieve follow-up van de gerandomiseerde patiënten na afloop van deze belangrijke studies. Minerva besprak de follow-upstudies van 2006 en 2009 die een statistisch significant verschil in de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen (macroangiopathie) aantoonde (4,5). Belangrijk om hierbij te vermelden is dat in de UKPDS-studie alle patiënten (en hun zorgverleners) tijdens de post-studiefollow-up geïnformeerd werden over het belang van een optimale hypoglykemische behandeling. In de hier besproken studie is de follow-up van het cohort van patiënten met type 2-diabetes verlengd van 10 jaar naar 24 jaar (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten met type 2-diabetes, vanaf de diagnose, gerekruteerd in het Verenigd Koninkrijk
- inclusiecriteria: glykemie van 110 tot 270 mg/dl (110 komt momenteel overeen met het criterium voor prediabetes)
- patiënten met ernstige micro- of macrovasculaire complicaties werden uitgesloten
- van de 4 209 aanvankelijk gerandomiseerde patiënten (gemiddelde leeftijd 50,2 (SD 8) jaar) werden 1 489 patiënten in deze cohort opgevolgd; hun gemiddelde leeftijd aan het einde van de follow-up bedroeg 79,9 (SD 8) jaar; de mediane follow-upduur bedroeg 17,5 jaar (IQR 12,3-26,8).

Onderzoeksopzet

- verlengde post-studiefollow-up van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (UKPDS)

- randomisatie tussen 1977 en 1991 in 2 groepen: intensieve glykemiecontrole (dieet plus sulfonyleurea of insuline of metformine bij overgewicht) versus conventionele glykemiecontrole met dieet alleen, gedurende een periode van 20 jaar
- een eerste prospectieve cohortstudie met een duur van 10 jaar includeerde de oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten die nog in leven waren (n=3 277 deelnemers gevolgd tot 30 september 2007)
- de patiënten die nog in leven waren na deze studie werden vervolgens nog eens 14 jaar verder opgevolgd in een tweede cohort (2007-2021)
- de individuele follow-upduur vanaf inclusie varieerde van 0 tot 42 jaar, met een mediaan van 17,5 jaar (IQR 12,3-26,8); de totale follow-upduur nam met 21% toe, van 66 972 naar 80 724 persoonsjaren.

Uitkomstmeting

- gebeurtenissen werden verzameld door de identificatiegegevens van de patiënten te koppelen aan de gegevens afkomstig van verschillende nationale administratieve databanken van de NHS (National Health Service), waaronder overlijdensregisters, ziekenhuisopnames, ambulante consultaties en bezoeken aan spoeddiensten
- de gemeten gebeurtenissen zijn:
 - samengestelde uitkomstmaat van alle diabetesgerelateerde gebeurtenissen (plots overlijden, overlijden door hyper- of hypoglykemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angor, hartdecompensatie, cerebrovasculair accident (CVA), nierinsufficiëntie of overlijden door nierlijden, amputatie (minstens één teen), glasvochtbloeding, retinale fotocoagulatie, eenzijdige blindheid, cataractoperatie)
 - samengestelde uitkomstmaat van diabetesgerelateerde mortaliteit (overlijden door myocardinfarct, CVA, perifere vaatlijden, nierinsufficiëntie, hyper- of hypoglykemie, plots overlijden)
 - globale mortaliteit (“alle oorzaken”)
 - myocardinfarct
 - CVA
 - perifere vaatlijden
 - microvasculaire complicaties (retinaal of renaal)
- voor deze studie werden de Kaplan-Meier-curven berekend voor een follow-up van 40 jaar; de statistische significantie werd getest met behulp van een **log-ranktest**
- de resultaten zijn uitgedrukt in hazard ratio's (HR) met 95% BI.

Resultaten

Om de betekenis van de resultaten van deze opvolgstudie te begrijpen worden ze rechtstreeks vergeleken met deze van de oorspronkelijke gerandomiseerde studie (UKPDS 33 en UKPDS 34) (2,3) en de eerste prospectieve cohortstudie (UKPDS 80) (5), zowel voor de sulfonyleurea-/insulinearm als voor de metforminearm.

Tabel 1. Vergelijking van de resultaten in de sulfonyleureumderivaten/insuline-groep versus de standaardbehandeling na de drie follow-upperiodes.

Gebeurtenissen	UKPDS 33 (gerandomiseerde studie)	UKPDS 80 (eerste cohort)	UKPDS 91 (huidige studie)
Diabetesgerelateerde gebeurtenissen	0,88 (0,79 tot 0,99) p=0,029	0,91 (0,81 tot 0,99) p=0,040	0,90 (0,83 tot 0,98) p=0,015
Diabetesgerelateerde mortaliteit	0,90 (0,73 tot 1,11) p=0,34	0,83 (0,73 tot 0,96) p=0,013	0,84 (0,75 tot 0,94) p=0,003
Globale mortaliteit	0,94 (0,80 tot 1,10) p=0,44	0,87 (0,79 tot 0,96) p=0,007	0,90 (0,83 tot 0,98) p=0,015

Myocardinfarct	0,84 (0,71 tot 1,00) p=0,052	0,85 (0,74 tot 0,97) p=0,015	0,83 (0,74 tot à 0,94) p=0,002
CVA	1,11 (0,81 tot 1,51) p=0,52	0,91 (0,71 tot 1,13) p=0,39	0,95 (0,78 tot 1,16) p=0,64
Perifeer vaatlijden	0,65 (0,36 tot 1,18) p=0,15	0,82 (0,56 tot 1,19) p=0,79	0,83 (0,61 tot 1,15) p=0,37
Microvasculaire complicaties	0,75 (0,60 tot 0,93) p=0,0099	0,76 (0,64 tot 0,80) p=0,001	0,74 (0,64 tot 0,86) p<0,0001

Tabel 2. Vergelijking van de resultaten in de metformine-groep versus de standaardbehandeling na de drie follow-upperiodes.

Gebeurtenissen	UKPDS 34 (gerandomiseerde studie)	UKPDS 80 (eerste cohort)	UKPDS 91 (huidige studie)
Diabetesgerelateerde gebeurtenissen	0,68 (0,53 tot 0,87) p=0,0023	0,79 (0,69 tot 0,95) p=0,013	0,82 (0,69 tot 0,98) p=0,025
Diabetesgerelateerde mortaliteit	0,58 (0,37 tot 0,91) p=0,017	0,70 (0,53 tot 0,92) p=0,015	0,75 (0,60 tot 0,95) p=0,016
Globale mortaliteit	0,64 (0,45 tot 0,91) p=0,011	0,71 (0,59 tot 0,89) p=0,002	0,80 (0,68 tot 0,95) p=0,016
Myocardinfarct	0,61 (0,41 tot 0,89) p=0,01	0,67 (0,51 tot 0,89) p=0,005	0,69 (0,54 tot 0,88) p=0,003
CVA	0,59 (0,29 tot 1,18) p=0,13	0,80 (0,56 tot 1,27) p=0,35	0,88 (0,59 tot 1,31) p=0,53
Perifeer vaatlijden	0,74 (0,26 tot 2,09) p=0,57	0,63 (0,32 tot 1,77) p=0,19	0,55 (0,31 tot 1,01) p=0,053
Microvasculaire complicaties	0,73 (0,43 tot 1,19) p=0,19	0,84 (0,60 tot 1,17) p=0,11	0,91 (0,67 tot 1,24) p=0,56

Besluit van de auteurs

Een vroege intensieve glykemische controle met sulfonyleureumderivaten of insuline, of met metformine, lijkt in vergelijking met conventionele glykemische controle te resulteren in een zo goed als levenslange daling van het risico van sterfte en myocardinfarct. Het benaderen van normoglykemie onmiddellijk na de diagnose kan essentieel zijn om het levenslange risico van diabetesgerelateerde complicaties maximaal te beperken.

Financiering van de studie

University of Oxford, Department of Epidemiology.

Belangenconflicten van de auteurs

Eén auteur verklaart honoraria te hebben ontvangen van de farmaceutische industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een tweede observationele follow-up op lange termijn van patiënten die oorspronkelijk werden gerandomiseerd in de UKPDS-studie. Patiënten die na de eerste follow-up van 10 jaar nog in leven waren, includeerde men in een cohort die nog eens 14 jaar werd opgevolgd.

De oorspronkelijke behandelgroepen bleven behouden volgens de initiële toewijzing, kregen geen bijkomende therapeutische interventies tijdens deze follow-upfase en werden geanalyseerd volgens intention to treat (ITT). Alle patiënten zijn identificeerbaar in de databanken van de Britse gezondheidszorgsystemen (Engeland, Schotland en Noord-Ierland). Deze follow-up op zeer lange termijn is dus afhankelijk van de kwaliteit van deze registraties. Ook al blijft het verlies aan informatie beperkt (2,4%), stellen de auteurs de ontbrekende gegevens niet in vraag. Er is evenmin controle op de correctheid van de beoordeling van de in aanmerking genomen gebeurtenissen. De waarde van de resultaten van deze opvolgstudie zal uiteraard afhangen van de kwaliteit van de gerandomiseerde studie die aan de basis ligt van de indeling in cohorten. De uiteindelijke interpretatie zal dus berusten op een sterke vereenvoudiging van de complexe onderzoeksvragen die bij dit onderwerp passen. De gebeurtenissen die worden gebruikt voor het opstellen van de Kaplan-Meiercurves (en voor de berekening van de log-ranktests) worden gegroepeerd volgens de samengestelde uitkomstmaten. Deze bundelen echter gebeurtenissen die berusten op verschillende pathofysiologische mechanismen, wat de causale interpretatie bemoeilijkt.

Beoordeling van de resultaten

Deze belangrijke studie rekruteerde vanaf 1977 patiënten met type 2-diabetes zoals ze zich aanboden in de huisartspraktijk. Het inclusie criterium bedroeg een glykemie van 110 tot 270 mg/dl. Hoewel de officiële diagnosedrempel destijds op 7,8 mmol/l (140 mg/dl) lag, koos de UKPDS ervoor om patiënten al vanaf 6,1 mmol/l (110 mg/dl) te includeren. De reden hiervoor was dat men het ziekteverloop vanaf een zo vroeg mogelijk stadium wou onderzoeken (vanaf het stadium van prediabetes zoals we dat vandaag zouden noemen). Patiënten met ernstige micro- of macrovasculaire complicaties werden uitgesloten. Bij inclusie had 36% diabetische retinopathie. In een Deense cross-sectionele studie bij 6 958 patiënten met type 2- diabetes bij diagnose bedroeg de prevalentie van microangiopathie echter 12%, wat wijst op een mogelijke selectiebias in de UKPDS-studie (7). Voor de hier besproken studie werden patiënten opgevolgd zonder specifiek protocol. Het is echter wel belangrijk om te vermelden dat het oorspronkelijke protocol van de RCT voorzag in een intensivering van de hypoglykemische behandeling bij alle symptomatische patiënten of in geval van een glykemie >270 mg/dl, ongeacht de randomisatie. Vanaf de randomisatie werd het protocol dus open-label uitgevoerd (geen blinding). Het HbA1c verbeterde zeer significant in de intensieve sulfonyleurea-/insulinegroep (winst van 1% over de duur van de follow-up), en in mindere mate in de metforminegroep (ongeveer met 0,7%). Tijdens de eerste periode van de verlengde follow-up verbeterde het HbA1c geleidelijk in alle groepen, met een tendens naar gelijkaardige waarden (iets minder dan 8% in de sulfonyleurea-/insulinegroep en 8% in de metforminegroep). In de twee initiële interventiegroepen evolueerden gewicht en insulinespiegel echter in tegengestelde richting: een progressieve toename van beide parameters in de sulfonyleurea-/insulinegroep versus standaardbehandeling, tegenover geen stijging van de insulinespiegel in de metforminegroep versus standaardbehandeling.

Ten tijde van de opzet van de UKPDS-studie was de causaliteit van complicaties bij type 2- diabetes onderwerp van discussie. Het dominante paradigma beschouwde hyperglykemie als de belangrijkste oorzakelijke factor, wat ertoe leidde dat twee benaderingen met tegengestelde pathofysiologische effecten onder één ‘hypoglykemisch’ concept werden samengebracht. Inmiddels weten we dat macroangiopathie niet samenhangt met het HbA1c bij diagnose (in tegenstelling tot microangiopathie), maar wel met gewicht en C-peptide (dus met de ‘lichaamseigen’ insulinespiegel). Dit wijst erop dat beide vormen van vasculaire schade gedeeltelijk via verschillende causale mechanismen verlopen (7). Het gebruik van samengestelde uitkomstmaten, waarin gebeurtenissen met uiteenlopende oorzaken worden samengevoegd, bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten dan ook aanzienlijk. Behalve de selectiebias zijn de waargenomen verschillen tussen de metformine- en de sulfonyleurea-/insulinearm toe te schrijven aan een duidelijke verschillende impact van beide benaderingen op de onderliggende mechanismen. In het bijzonder is er waarschijnlijk een causaal verband tussen obesitas (via verschillende mechanismen) en het ontstaan van atherosclerotische vaatletsels (8). Het op lange termijn waargenomen effect is wellicht niet het gevolg van een blijvend metabool effect, maar eerder een verderzetting van de onmiddellijke winst tijdens de interventiefase op de ontwikkeling van vasculaire letsels. Een belangrijk argument in het voordeel van deze

hypothese is de vaststelling dat juist de eerste HbA1c-waarden (vóór de interventie) de waargenomen daling in totale mortaliteit en incidentie van myocardinfarct voorspellen (9).

Ondanks enkele methodologische tekortkomingen zijn de studies van de UKPDS-groep richtinggevend geweest voor de moderne diabetologie. De follow-up op zeer lange termijn bevestigt het belang van een vroege behandeling (vanaf de diagnose) van hyperglykemie bij patiënten met type 2-diabetes, evenals van de aanpak van overgewicht, indien die aanwezig is. De vraag die zich dan vanzelf opdringt: wat met de andere risicofactoren die samenhangen met het cardiovasculaire risico bij type 2-diabetes zoals arteriële hypertensie, roken en dyslipidemie? De Steno-2-studie, besproken door Minerva, onderzocht meer dan 20 jaar geleden een strategie die zich richt op al deze risicofactoren (behalve roken) (10). Men vond hierbij een zeer significant klinisch effect, ook op lange termijn voor cerebrovasculair accident, maar dan wel bij patiënten met een hoger cardiovasculair risico dan in de UKPDS-studie (11).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De diagnose van type 2-diabetes op volwassen leeftijd impliceert dat zowel patiënten als zorgverleners het belang van een multifactoriële aanpak inzien, wat in de praktijk vaak moeilijk te realiseren is. Deze aanpak moet goed onderbouwd zijn en veronderstelt een individuele afweging van baten en risico's, in het bijzonder met aandacht voor het risico van hypoglykemie. Een narratief dat de voordelen op zeer lange termijn helder uitlegt kan helpen om patiënten te overtuigen (12).

Besluit van Minerva

Deze opvolgstudie van de UKPDS-studie toont aan dat een intensieve glykemische behandeling (met sulfonylureumderivaten, insuline of metformine), gestart vanaf de diagnose van type 2-diabetes en gericht op een zo goed mogelijke glykemiecontrole, ook na 24 jaar het risico van overlijden en myocardinfarct vermindert, in vergelijking met een standaardbehandeling (met alleen dieet en lichaamsbeweging).

Referenties

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
2. 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* 1998;352:837-53.
3. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
4. Van Crombrugge P Cardiovasculair voordeel van een intensieve aanpak bij type 1-diabetici. *Minerva* 2006;5(9):145-7.
Duiding van The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53. DOI: 10.1056/NEJMoa052187
5. Wens J. Het effect na tien jaar van een intensieve glykemiecontrole bij type 2-diabetes. *Minerva* 2009;8(6):74-5.
Duiding van 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470
6. Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet* 2024;404:145-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3

7. Gedebjerg A, Almdal TP, Berencsi K, et al. Prevalence of micro- and macrovascular diabetes complications at time of type 2 diabetes diagnosis and associated clinical characteristics: a cross-sectional baseline study of 6958 patients in the Danish DD2 cohort. *J Diabetes Complications* 2018;32:34-40. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.09.010
8. Młynarska E, Bojdo K, Frankenstein H, et al. Endothelial dysfunction as the common pathway linking obesity, hypertension and atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2025;26:10096. DOI: 10.3390/ijms262010096
9. Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA_{1c} values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. *Diabetes Care* 2021;44:2231-7. DOI: 10.2337/dc20-2439
10. Feyen L, Sunaert P. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva A*2004;3(1):11-4.
Duiding van Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93. DOI: 10.1056/NEJMoa021778
11. Gæde P, Oellgaard J, Kruuse C, et al. Beneficial impact of intensified multifactorial intervention on risk of stroke: outcome of 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 Study. *Diabetologia* 2019;62:1575-80. DOI: 10.1007/s00125-019-4920-3
12. Nationale Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Published: 2/12/2015. Last updated: 18/02/2026. Url: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>