

Verband tussen antihypertensiva en diabetes?

Klinische vraag

Kunnen antihypertensiva het risico van ontwikkelen van diabetes mellitus verhogen of juist reduceren?

Duiding

P. De Cort

Dank aan Ann Vanden Bruel voor haar advies

Bespreking van

Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-7.

Achtergrond

Ofschoon er vier onafhankelijke 'klassieke' meta-analyses bestaan, die aantonen dat de antihypertensiva die inwerken op het renine-angiotensinesysteem de incidentie van diabetes verminderen, verschijnt er een onaanvaardbare heterogeniteit als de ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten onderling worden vergeleken. De bevinding uit RCT's en meta-analyses dat diuretica en bèta-blokkers de incidentie van diabetes zouden bevorderen, kampt met hetzelfde probleem van heterogeniteit¹.

Methodologie

Netwerk meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Library, PubMed, OvidWeb (1966 tot september 2006)
- referentielijsten van de gevonden meta-analyses.

Geselecteerde studies

- langetermijn RCT's met antihypertensiva
- afwezigheid van diabetes bij randomisatie en duidelijke vermelding van de nieuw ontstane gevallen van diabetes tijdens de studie
- inclusie: 22 RCT's
- exclusie: 8 RCT's met diabetici bij inclusie, 43 waarin de incidentie van diabetes niet duidelijk is vermeld, 4 wegens dubbelpublicatie en 3 wegens onvoldoende overeenstemming van het studieprotocol.

Bestudeerde populatie

143 153 deelnemers; antropometrische en demografische gegevens niet vermeld.

Uitkomstmeting

Het aantal patiënten dat diabetes ontwikkelt tijdens een antihypertensieve behandeling, zonder verdere standaardisatie of detaillering.

Resultaten

Odds ratios (OR) voor de ontwikkeling van diabetes in de verschillende groepen, indien de diuretica als referentie worden beschouwd:

	OR	95% BI	p-waarde
angiotensine-II-receptorantagonisten (ARB)	0,57	0,46 tot 0,72	0,0001
ACE-inhibitoren (ACE-I)	0,67	0,56 tot 0,80	< 0,0001
calciumantagonisten (CA)	0,75	0,62 tot 0,90	0,002
placebo	0,77	0,63 tot 0,94	0,09
bètablokkers	0,90	0,75 tot 1,09	0,30

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat als de behandeling met een diureticum als referentie wordt beschouwd, er een significant lagere incidentie is van diabetes met in volgorde van de omvang van het effect ARB, vervolgens met ACE-inhibitoren, dan met calciumantagonisten vergeleken met placebo. Er is geen significant verschil voor behandeling met een bètablokker.

Financiering: National Institutes of Health

Belangenvermenging: de eerste auteur ontving honoraria en research grants van meerdere farmaceutische firma's en de tweede kreeg vergoedingen van Takeda.

1. Elliott WJ. Differential effects of antihypertensive drugs on new-onset diabetes? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:249-56.
2. Thomas L. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statist Med* 2002;21:2313-24.
3. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.
4. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-47.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative

6. De Cort P. De ALLHAT-studie: diuretica eerste keus bij hypertensie. *Minerva* 2003;2(4): 55-8.
7. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-9.

Methodologische bedenkingen

De studie start met het opstellen van een raster dat gelijkaardige interventies met de verschillende antihypertensiva (vergelijkend en versus placebo) groepeert. Met deze RCT's doet men dan een klassieke meta-analyse met als uitkomst de incidentie van diabetes. Echter, dit onderwerp is slechts in één studie een hard eindpunt (DREAM-studie³) en in de meeste studies is het slechts een genoteerde nevenwerking! Tevens gaan de auteurs er voor de initiële meta-analyse van uit dat er heterogeniteit aanwezig is, zonder dat ze de berekeningen rapporteren. In een volgende stap worden de zo bekomen RR's getest op 'incoherentie' volgens de specifieke software van Thomas Lumley, pionier van deze nieuwe statistische analysemethode². Dit wil zeggen dat men een schatting maakt van de 'onsamenhangendheid' of het 'verschillend zijn' van deze studies. De auteurs bekomen zo een $\omega=0,00017$, hetgeen zeer klein is en zou wijzen op een goede interne consistentie van de gekozen parameters. Nochtans kunnen we dit in vraag stellen. In deze studie vertoonden verschillende klassieke meta-analyses, die trouwens de eerste stap zijn van een netwerk meta-analyse, een significante heterogeniteit. Waarom is dat niet terug te vinden in deze 'incoherence' maat? Daarenboven is zelfs de definitie van de diagnose van diabetes mellitus niet gestandaardiseerd. Sommige studies zijn gebaseerd op zelfrapportage (!) door de patiënt (HOPE), de meeste op één nuchtere glykemiebepaling en sporadisch op een OGCT. In de loop van de studies veranderden ook de afkapwaarden voor de diagnose van diabetes. Het is dus de vraag wat deze 'incoherence' maat nog waard is. De auteurs geven zelf toe dat het een nieuwe statistische methode betreft en dat daarom een standaardwaarde van deze parameter nog niet bestaat.

De resultaten in de context van andere studies

Men kan de resultaten van deze studie ook op een andere manier uitdrukken. Het ontstaan van diabetes in de placebogroep zou dan de referentie worden. Dat lijkt ook logischer, des te meer omdat de incidentie van diabetes in de populatie van hypertensiepatiënten hoog is. De auteurs vermelden deze werkwijze ook, maar vermelden dit niet in het abstract. Overigens blijkt dat er in dat geval geen significant verschil meer bestaat voor het ontwikkelen van diabetes tussen de placebogroep en de groepen behandeld met ACE-inhibitoren, calciumantagonisten en zelfs met bètablokkers! Enkel patiënten die initieel met diuretica worden behandeld hebben een licht verhoogde kans (OR 1,30; 95% BI 1,07 tot 1,58; $p=0,009$) en patiënten met ARB een licht verlaagde kans (OR 0,75; 0,61 tot 0,91; $p=0,003$) op nieuw ontstane diabetes.

Hypothesevormend

Deze netwerk meta-analyse met al haar methodologische bedenkingen, bevestigt hoogstens de hypothese dat medicatie die actief inwerkt op het renine-angiotensine-aldosteron systeem, het glucosemetabolisme gunstiger kan beïnvloeden dan diuretica. Interessant hierbij is de DREAM-studie³. Gedurende drie jaar bestudeerde men hierin het effect van een behandeling met de ACE-inhibitor ramipril bij patiënten ($n=5\,269$) met een laag cardiovasculair risico maar een gestoorde OGTT, op de incidentie van diabetes en sterfte (primaire eindpunten). Deze studie is trouwens in de huidige meta-analyse geïnccludeerd (ofschoon de meeste deelnemers normotensief zijn!). Men stelde in deze longitudinale studie geen significante daling vast van de incidentie van diabetes, noch van sterfte. Men vond enkel een evolutie naar normoglykemie (OR 1,16; 95% BI 1,07 tot 1,27; $p=0,0001$). Het besluit was dan ook dat behandeling met ramipril een gunstig resultaat heeft op het glucosemetabolisme, maar dat dit (eerder) beperkt is. In drie jaar tijd kon men dus nog geen nieuw ontwikkelde diabetes mellitus vaststellen, laat staan cardiovasculaire complicaties of overlijden hierdoor. Herinneren we in deze context aan de netwerk meta-analyse van Psaty⁴ ($n=192\,478$). Naar nieuw ontstane diabetes werd daarin niet gezocht, maar de resultaten op harde eindpunten tonen aan dat een klinische weerslag hiervan zeer gering tot onbestaande moet zijn. Ook de ALLHAT studie^{5,6} vindt dat diuretica even goed beschermen tegen coronair lijden en niet-fataal hartinfarct bij diabetici als bij niet-diabetici. Verdecchia⁷ levert in dit verband een bijdrage met een beperkt cohortonderzoek bij 795 initieel onbehandelde hypertensieven, waarvan 6,5% diabetici bij aanvang. Na gemiddeld zes jaar ontwikkelde 5,8% van de proefpersonen diabetes. Het gaat over 53,5% van de mensen die een diureticum toegediend kregen, tegenover 30,4% van diegenen die geen diureticum kregen ($p=0,004$). Zowel glucosespiegel bij aanvang van de studie als behandelen met diuretica blijken onafhankelijke verklarende variabelen te zijn. Of deze nieuw ontwikkelde diabetes even risicovol is op cardiovasculaire eindpunten is een ander punt van discussie. Anderzijds kan men niet aantonen dat laag gedoseerde diuretica de primaire cardiovasculaire eindpunten nadelig beïnvloeden, integendeel. De individuele studies zijn echter van te korte duur en niet ontworpen om dit eindpunt te onderzoeken, zodat over het onderwerp specifiek onderzoek nodig is. Dat een hypertensiebehandeling met sartanen een reductie van de incidentie van diabetes tot gevolg zou hebben, is een boeiende hypothese die vraagt om verder degelijk follow-up onderzoek.

● Besluit Minerva

Deze netwerk meta-analyse vindt geen aanwijzingen voor een verhoogd risico van ontwikkelen van diabetes bij de behandeling van hypertensie met ACE-I of calciumantagonisten of bètablokkers in vergelijking met placebo. Enkel in vergelijking met diuretica is er een reductie van het risico voor ACE-I, calciumantagonisten en angiotensine-II-receptorantagonisten.

Gericht wetenschappelijk onderzoek naar het ontstaan van diabetes mellitus type 2 bij een antihypertensieve behandeling, in casu diuretica, en de eventuele klinische implicaties hiervan, is nodig. In afwachting hiervan blijven de Belgische richtlijnen en de besluiten van de consensusconferentie van kracht: laaggedoseerde thiazidediuretica zijn eerste keuze bij ongecompliceerde essentiële hypertensie. Bij type 2-diabetes zonder nierlijden zijn laaggedoseerde thiazidediuretica naast de ACE-I (en bij intolerantie hiervan de sartanen) eerste keuze.