

The United Kingdom Prospective Diabetes Study: onderzoeksopzet

Wens J. Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Minerva, maart 1999, volume 28, nummer 3, pg. 122-124

Samenvatting

Achtergrond

De ukpds (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) werd in 1977 opgezet. In eerdere interventiestudies was reeds aangetoond dat een strikte controle van de glycemie het risico op microvasculaire complicaties kon verminderen bij type 1 en type 2-diabeten. Macrovasculaire complicaties komen echter vaker voor bij diabeten en hebben een belangrijk aandeel in de mortaliteit van deze patiënten. In de ukpds onderzoekt men of een intensieve controle van de glycemie bij patiënten met diabetes type 2 het risico op zowel microvasculaire als macrovasculaire complicaties kan verminderen. Verschillende behandelingen worden hierbij met elkaar vergeleken. De ukpds is het grootste en langstlopende onderzoek op het gebied van diabetes mellitus type 2

Bestudeerde populatie

De studie startte met 7.616 nieuwe diabetes type 2-patiënten tussen 25 en 65 jaar oud. Al deze patiënten werden geselecteerd tussen 1977 en 1991 door huisartsen, werkzaam in de omgeving van 23 participerende klinieken in het Verenigd Koninkrijk. Patiënten met een nuchtere glycemie boven de 6 mmol/l (108 mg/dl), tweemaal gemeten met een tussenperiode van één tot drie weken, werden voor de studie geselecteerd. Op basis van onderstaande exclusiecriteria werden bij de aanvang 2.514 patiënten uitgesloten. De overige 5.102 patiënten ondergingen de eerste fase van het onderzoek. Uiteindelijk doen 4.209 patiënten met diabetes mellitus type 2 mee aan het onderzoek. Op het einde van de studie werd de globale uitval berekend op 4,4%.

Exclusiecriteria:

- ◆ ketonurie >3 mmol/L (57 mg%)
- ◆ creatininemie >175 µmol/L (3,15 mg%)
- ◆ myocardinfarct in het voorbije jaar
- ◆ hartfalen
- ◆ >1 groot vasculair insult
- ◆ retinopathie waarvoor laserbehandeling noodzakelijk is
- ◆ maligne hypertensie
- ◆ instabiel endocrinologisch probleem
- ◆ ernstige, levensbedreigende ziekte
- ◆ verstandelijke handicap
- ◆ niet bereid tot deelname

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (rct). In de eerste fase van het onderzoek ondergingen 5.102 patiënten (58% mannelijk) een inlooperperiode van drie maanden waarbij zij enkel een dieet volgden. De voorgestelde voeding was arm aan verzadigde vetten, bevatte een matig hoog vezelgehalte en bestond voor zowat 50% uit koolhydraten. De patiënten werden maandelijks gezien door arts en diëtiste. Na deze drie maanden werden opnieuw 893 patiënten uitgesloten voor verdere randomisatie: ofwel werd de diabetes niet bevestigd (N=149) ofwel was er een te hoge nuchtere glycemie (N=744). De resterende 4.209 patiënten gingen verder in de studie en zijn gestratificeerd volgens *lichaamsgewicht*. Bij de niet-obese patiënten

(lichaamsgewicht <120% van het ideale lichaamsgewicht) worden er 1.138 (\pm 30%) verder behandeld met dieet alleen en 2.729 (\pm 70%) patiënten volgen uiteindelijk een intensieve, medicamenteuze behandeling. Deze laatste groep intensief behandelde patiënten is opnieuw opgesplitst: 1.573 patiënten (\pm 60%) worden behandeld met sulfamiden en 1.156 patiënten (\pm 40%) met insuline (ukpds 33). De meest obese patiënten (met een gewicht >120% van het ideale lichaamsgewicht, N=342) krijgen metformine en vormen het onderwerp van een aparte studie (UKPDS 34).

De behandeling van *hypertensieve* diabetes wordt onderzocht in een apart onderdeel van de ukpds. In totaal doen 1.148 hypertensieve patiënten mee aan dit deelonderzoek. Hypertensie is gedefinieerd als een systolische bloeddruk \geq 160 mm Hg en/of diastolische bloeddruk \geq 90 mm Hg of bij behandelde hypertensieve diabetes als een systolische bloeddruk \geq 150 mm Hg en/of diastolische bloeddruk \geq 85 mm Hg. Deze patiënten zijn aselekt verdeeld over een groep met strikte bloeddrukcontrole (streefwaarde <150/85 mm Hg, N=758) en een groep met minder strikte controle (streefwaarde <180/105 mm Hg, N=390). De eerste groep krijgt een behandeling met ofwel een ace-inhibitor (captopril 25 tot 50 mg tweemaal daags) of een bèta-blokker (atenolol 50 tot 100 mg per dag). Zo nodig worden andere antihypertensieve medicamenten toegevoegd (furosemide, gevolgd door nifedipine, methyldopa en prazoson). De tweede groep wordt eveneens behandeld, maar niet met een ace-inhibitor of b-blokker. De resultaten hiervan zijn gepubliceerd in ukpds 38. Ukpds 39 onderzoekt of er een verschil is tussen behandeling met een ace-inhibitor en een b-blokker. De ukpds 40 is een economische analyse van de behandeling van hypertensieve diabetes.

Het originele protocol beoogt dat alle gerandomiseerde patiënten hun aanvankelijk toegewezen behandeling (dieet, chloorpropamide, glibenclamide, insuline of metformine) zo lang mogelijk volgen. De intensief behandelde groep streeft naar nuchtere glycemie <6,0 mmol/l (108 mg/dl); in de groep behandeld met dieet alleen, wordt er gestreefd naar de best bereikbare nuchtere glycemie. De behandeling wordt enkel aangepast wanneer zich een belangrijke hyperglycemie instelt. Criteria hiervoor zijn een nuchtere glycemie >15 mmol/l (270 mg/dl) of symptomen van hyperglycemie zoals dorst en polyurie. Elke drie maanden (of vroeger indien noodzakelijk) gaan de patiënten op controle: naast de afname van een uitgebreide anamnese worden tevens bloeddruk, gewicht en glycemie gecontroleerd. Eenmaal per jaar gebeurt een bijkomende analyse van HbA1c, plasmacreatinine, triglyceriden, totaal cholesterol, ldl- en hdl-cholesterol, insuline en insulineantilichamen. Bij deze gelegenheid wordt tevens een urineonderzoek op albumine en creatinine uitgevoerd. Elke drie jaar worden alle patiënten uitgebreid klinisch onderzocht met inbegrip van ekg, thoraxfoto, dopplersonderzoek van beide benen, visuscontrole met fundoscopie en ten slotte een onderzoek op de laterale malleolus en de grote teen ter uitsluiting van neuropathie.

Uitkomstmeting

Er zijn 21 eindpunten (uitkomsten) gedefinieerd, die zijn ondergebracht in drie groepen:

1. *Elk diabetesgerelateerd eindpunt*: plotse dood, dood door hyper- of hypoglycemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris (angor), hartfalen, cva, nierfalen, amputatie van ten minste een vinger of teen, glasvochtbloeding, fotocoagulatie van de retina, blindheid in minstens één oog of cataractextractie.
2. *Diabetesgerelateerd overlijden*: dood door myocardinfarct, plotse dood, cva, perifere vaatlijden, nierziekte, hyper- of hypoglycemie.
3. *Globale mortaliteit*: dood door alle oorzaken.

Gezien het feit dat bij één patiënt meerdere uitkomsten mogelijk waren, kon hij of zij bij de uitkomstmeting in verschillende uitkomstcategorieën voorkomen.

De resultaten van de afzonderlijke studies zijn terug te vinden bij de bespreking van deze studies.

J. Wens, E. Vermeire, M. van Driel

Metformine = Glucophage

Chloorpropamide = Diabinese

Glibenclamide = Bevoren, Daonil, Euglucon

Glipizide = Glibenese , Minidiab