

# Glycemie en vasculaire complicaties bij diabetes type 2: UKPDS 35

*Wens J. Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Minerva, januari 2001, volume 30, nummer 3, pg. 132-134*

**Bespreking van** STRATTON IM, ADLER AI, NEIL HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and micro-vascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

**Besluit Minerva:** De klinische trial (UKPDS 33) evalueerde het beleid van een intensieve glycemieregeling aan de hand van farmaca om een evaluatie mogelijk te maken van de individuele behandelingen. Tevens in een observationeel onderzoek (UKPDS 35) kon worden aangetoond dat een betere glucosecontrole het risico op complicaties vermindert en dat de behandelingen veilig zijn bij het klinisch gebruik, kan een ruimere reductie van HbA1c worden nagestreefd. Dit kan worden bereikt door een meer vroegtijdige combinatie van behandelingen of door het gebruik van nieuwe behandelingen die de volgende jaren ter beschikking zullen komen om zo het risico op myocardinfarct verder te reduceren.

**Minerva Kort** biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

## *Samenvatting*

Deze studie onderzoekt op prospectieve wijze het verband tussen blootstelling aan hyperglycemie over de tijd en het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2. Details over de studiepopulatie en de opzet van de klinische trial van UKPDS werden eerder reeds gepubliceerd in *Minerva*<sup>1</sup>. In dit observationeel onderzoek gebruikt men gegevens uit de RCT om complementaire informatie over de risico's op complicaties te verzamelen. Primaire uitkomstmaten zijn enerzijds elk eindpunt of mortaliteit gerelateerd aan diabetes en anderzijds de totale mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn acuut hartinfarct, CVA, amputatie en microvasculaire ziekten (voornamelijk retinale fotocoagulatie). De incidentie van klinische complicaties blijkt sterk gerelateerd aan de glycemiewaarden, berekend als 'updated mean HbA1c'. Hierbij wordt de blootstelling aan glycemie eerst berekend bij inclusie als een HbA1c -concentratie en later in de tijd als een gemiddelde van de jaarlijkse HbA1c -metingen, berekend voor elk individu vanaf de start voor elk jaar follow-up. Na drie jaar is de 'updated mean HbA1c' dus het gemiddelde van de basismeting en de gemiddelde waarden van de metingen na één, twee en drie jaar.

Bij een stijging van het HbA1c van <6% naar >10% kon een verdrievoudiging van de incidentie van de eindpunten worden berekend. Met toenemende glycemiewaarden was de stijging in incidentie voor microvasculaire eindpunten groter dan de incidentietoename voor hartinfarct. Bij nagenoeg normale concentraties van het HbA1c was het risico op een hartinfarct twee- tot driemaal hoger dan voor microvasculaire eindpunten, terwijl in de hoogste categorieën van HbA1c (>10%) het risico nagenoeg gelijk was.

De risicoverhoudingen voor de verschillende categorieën 'updated mean HbA1c' en gerelateerd aan de laagste categorie, stegen logaritmisch met stijgende HbA1c. Mortaliteit (zowel gerelateerd aan diabetes als de globale mortaliteit) bleek zeer sterk gecorreleerd aan de glycemie ( $p < 0,0001$ ).

Het risico op elk eindpunt steeg met toenemende HbA1c -concentratie, zowel voor als na correctie voor andere bekende risicofactoren.

Elke 1%-reductie in gemiddelde HbA1c was geassocieerd met een risicoreductie van 21% (95% BI 17-24;  $p < 0,0001$ ) voor elk eindpunt gerelateerd aan diabetes. Er was eveneens 21%-risicoreductie (95% BI 15-27;  $p < 0,0001$ ) voor mortaliteit gerelateerd aan diabetes, een risicoreductie van 14% (95% BI 8-21;  $p < 0,0001$ ) voor acuut hartinfarct en van 37% (95% BI 33-41;  $p < 0,0001$ ) voor microvasculaire complicaties. Een drempel waaronder complicaties niet langer verminderen, werd niet waargenomen evenmin als een drempel waarboven het risico op complicaties niet langer toeneemt. Een vast streefdoel waaronder de HbA1c dient te blijven, kan met andere woorden niet worden bepaald, maar hoe dicht het HbA1c de normaalwaarde benadert, hoe beter.

## *Bespreking*

UKPDS 33 toonde een substantiële reductie van het risico op microvasculaire complicaties over een gemiddelde behandelingsduur van tien jaar, wanneer de HbA1c kan worden gereduceerd van 7,9% naar 7,0% <sup>2</sup>. Deze studie toonde ook een dalende trend voor het risico op hartinfarct. De meeste prospectieve studies die een verband aantonen tussen glycemie en complicaties onderscheiden de glycemie enkel als hoog of laag. De UKPDS-gegevens laten nu ook toe om op observationele basis het risico op complicaties in te schatten naargelang verschillende niveaus van glycemie.

Dit observationele onderzoek toont significante associaties tussen het ontwikkelen van zowat alle complicaties van diabetes met inbegrip van mortaliteit over een wijde spreiding van blootstelling aan glycemiewaarden. De associatie blijft significant na correctie voor andere bekende risicofactoren, zoals leeftijd op het ogenblik van de diagnose, geslacht, etniciteit, systolische bloeddruk, lipidenconcentratie, roken en albuminurie.

Elke 1%-reductie in HbA1c was geassocieerd met een significante daling van het risico op microvasculaire complicaties en diabetesgerelateerde eindpunten. De associatie was minder duidelijk voor CVA en hartfalen. Het is echter bekend dat voor deze laatste vooral de bloeddruk bijdraagt aan het risico <sup>3,4</sup>. Bij de best geregelde diabetespatiënten bleek de incidentie van hartinfarct groter dan deze van microvasculaire complicaties. Dit zou erop kunnen wijzen dat bij deze patiënten het effect van de hyperglycemie zelf minstens gedeeltelijk verantwoordelijk kan zijn voor het toegenomen cardiovasculaire risico bij diabetespatiënten in vergelijking met niet-diabetici, bovenop de conventionele risicofactoren als dyslipidemie, hypertensie en roken. De grotere toename van het relatieve risico op microvasculaire complicaties met toenemende HbA1c in vergelijking met dat voor myocardinfarct wijst op de cruciale rol van de hyperglycemie in het ontstaan van microvasculaire pathologie.

De berekende daling van 14% voor de globale mortaliteit per 1%-reductie in HbA1c komt perfect overeen met berekeningen uit andere studies met gelijkaardig opzet <sup>5</sup>.

Dit observatieonderzoek levert een schatting voor de risicoreductie die zou kunnen worden bereikt door het therapeutisch verlagen van de HbA1c -waarden met 1%. Deze epidemiologische associatie is echter niet direct te vertalen naar de klinische praktijk. Weefselbeschadiging die eerder ontstaat door hyperglycemie, is niet zomaar onmiddellijk hersteld. Toch is er overeenstemming met de resultaten uit de klinische trial <sup>6</sup>. Deze resultaten tonen aan dat vooral een vermindering van glycemie over een periode van gemiddeld tien jaar waarbij het HbA1c daalt van 7,9% naar 7,0% verantwoordelijk is voor het verwachte voordeel. De resultaten uit de voorliggende studie (UKPDS 35) tonen aan dat intensieve behandeling met sulfamiden of insuline

geen ander effect heeft dan het verlagen van de bloedsuikerconcentratie. De 16%-risicoreductie voor hartinfarct in de klinische trial bij de intensief behandelde groep (HbA1c -daling van 7,9 naar 7,0%) is gelijk aan de 14%-risicoreductie uit de epidemiologische analyse voor 1%-reductie in 'updated mean HbA1c'.

### **Besluit**

De klinische trial (UKPDS 33) evalueerde het beleid van een intensieve glycemieregeling aan de hand van farmaca om een evaluatie mogelijk te maken van de individuele behandelingen. Tevens in een observationeel onderzoek (UKPDS 35) kon worden aangetoond dat een betere glucosecontrole het risico op complicaties vermindert en dat de behandelingen veilig zijn bij het klinisch gebruik, kan een ruimere reductie van HbA1c worden nagestreefd. Dit kan worden bereikt door een meer vroegtijdige combinatie van behandelingen of door het gebruik van nieuwe behandelingen die de volgende jaren ter beschikking zullen komen om zo het risico op myocardinfarct verder te reduceren.

**Belangenvermenging/financiering:** De UKPDS werd gefinancierd door verschillende organisaties, waaronder UK Medical Research Council, British Diabetes Association, UK Department of Health en enkele farmaceutische firma's. De auteurs hebben banden met verschillende farmaceutische firma's.

### **Literatuur**

1. WENS J, VERMEIRE E, VAN DRIEL M. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: onderzoeksopzet. [Huisarts Nu \(Minerva\) 1999;28\(3\):122-4.](#)
2. WENS J. Duiding: Intensieve behandeling van diabetes type 2. [Huisarts Nu \(Minerva\) 1999;28\(3\):125-6.](#) Bespreking van: UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive bloodglucose 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.
3. MACMAHON S, PETO R, CUTLER J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilation bias. Lancet 1990;335:765-74.
4. ADLER AI, STRATTON IM, NEIL HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. [BMJ 2000;321:412-9.](#)
5. GROENEVELD Y, PETRI H, HERMANS J, SPRINGER MP. Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Med 1999;16:2-13.
6. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive bloodglucose 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.