Het optreden van majeure cardiovasculaire events bij type 2 diabetespatiënten: een vergelijkende cohortstudie tussen patiënten behandeld met of zonder sulfonylurea.

Ewoud DEBOEVER, Jari DELBAERE, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. Geert GODERIS, KU Leuven

Co-promotor: Prof. Dr. Bert VAES, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2020 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Objectieven: Het gebruik van sulfonylurea in de behandeling van type 2 diabetes is gedaald door de toename van alternatieve medicatie en de onduidelijkheid rond het cardiovasculaire risicoprofiel van sulfonylurea. Ondanks de controverse rond het gebruik van sulfonylurea blijven het krachtige en goedkope dalers van de glycemie die reeds lang in gebruik zijn. Deze studie wil het verband tussen de inname van sulfonylurea en het optreden van cardiovasculaire events bij type 2 diabetespatiënten in Vlaanderen nagaan.

Design: Retrospectieve cohortstudie.

Setting: Huisartsenpraktijken in Vlaanderen, België.

Deelnemers: Diabetes type 2 patiënten geselecteerd uit de INTEGO databank.

Patiënten: Patiënten gediagnosticeerd met diabetes mellitus type 2 tussen 2005 en 2014 werden vanuit de INTEGO databank geselecteerd. De patiënten werden opgevolgd tot het moment van de vooropgestelde outcome (i.e., cardiovasculair event), tot het moment van lost to follow-up of tot en met 31 december 2022. Analyse gebeurde via Kaplan-Meier survival analyse en Cox-regressieanalyse.

Resultaten: Data was beschikbaar van 5589 patiënten. Het aantal patiënten met een event waren bij de niet-blootgestelde groep versus de blootgestelde groep respectievelijk 13% en 13,1%. Hieruit blijkt dat er geen statistisch significant verhoogd risico is op cardiovasculaire events na gebruik van sulfonylurea (hazard ratio = 0,99, 95% CI 0,789 - 1,23; p-waarde = 0.898) na correctie voor covariaten en confounders.

Conclusie: De resultaten tonen geen significant verhoogd risico op cardiovasculaire events bij het gebruik van sulfonylurea bij type 2 diabetespatiënten in Vlaanderen. In combinatie met de ruime ervaring rond sulfonylurea gebruik en de lage kostprijs van deze producten onderschrijven de resultaten dat sulfonylurea hun plaats in de behandeling van diabetes hebben. Er moet echter steeds gekeken worden naar het individuele risicoprofiel van de patiënt vooraleer sulfonylurea op te starten.

Inleiding

Diabetes mellitus is een chronische aandoening die gekenmerkt wordt door een verstoorde glucosehomeostase, met name een te hoge bloedsuikerspiegel. Hiervoor zijn twee mogelijke oorzaken, ofwel onvoldoende aanmaak van insuline door het lichaam ofwel door onvoldoende werking van de aangemaakte insuline. Insuline is een hormoon dat aangemaakt wordt door de bètacellen van de pancreas en zorgt voor een daling van de bloedsuikerspiegel door de opname van glucose in de weefsels te stimuleren[1,2]. Volgens data van de WHO uit 2014 zijn bijna 422 miljoen mensen wereldwijd met diabetes gediagnosticeerd[3]. In België wordt de prevalentie geschat op 6,3 procent van de totale populatie[4–7]. Diabetes kan onderverdeeld worden in drie groepen: diabetes type 1, diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes. Diabetes type 1 wordt gekenmerkt door een insulinedeficiëntie uitgelokt door een auto-immuunreactie tegen de bètacellen van de pancreas[2]. Diabetes type 2 is de meest voorkomende vorm met meer dan 95 procent van alle diabetespatiënten[3]. De pathogenese is multifactorieel waarbij een perifere insulineresistentie en een verminderde insulinesecretie de belangrijkste factoren zijn[2]. Het laatste type is zwangerschapsdiabetes en ontstaat onder invloed van zwangerschapshormonen na de twintigste week in de zwangerschap. Hierbij is er een verhoogd risico van 50 procent om later diabetes type 2 te ontwikkelen[2,8].

Het behandeldoel bij diabetes is een adequate controle van de bloedglucosespiegel ter preventie van enerzijds microvasculaire complicaties zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie) en anderzijds macrovasculaire complicaties zoals een acuut coronair syndroom (myocardinfarct en instabiele angor pectoris), een ischemisch cerebrovasculair event en symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden[2]. Als streefdoel voor een adequate controle van de bloedglucosespiegel wordt een HbA1c kleiner dan 7 procent aangenomen. Er zijn enkele redenen om van deze streefwaarde af te wijken zoals de leeftijd, levensverwachting, comorbiditeiten en het risico op hypoglycemie[9,10]. Bij het instellen van een behandeling is het steeds belangrijk om het individuele profiel van de patiënt te bekijken. Intuïtief zou men denken dat een striktere controle van de bloedglucosespiegel een betere bescherming biedt tegen vasculaire complicaties. Verschillende klinische studies vergelijken twee behandelingsgroepen waarbij in de ene groep een intensieve glycemiecontrole en in de andere een mindere intensieve controle wordt nagestreefd. De ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) en ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), tonen evenwel geen significant verminderd risico op cardiovasculaire complicaties of mortaliteit[11–13]. ACCORD toont zelfs een verhoogde mortaliteit in de groep met intensievere behandeling alsook meer hypoglycemische events[13]. Deze studies doen dan ook vragen rijzen over de behandelprincipes bij diabetes en het gebruik van antidiabetische middelen met verhoogd risico op hypoglycemie waarbij sulfonylurea en insuline de belangrijkste zijn. Sulfonylurea verlagen de glycemie via stimulatie van de endogene insulinesecretie[14]. Daarnaast bestaat er reeds lang een controverse rond het cardiovasculair risicoprofiel van sulfonylurea. Door de opkomst van nieuwe antidiabetische middelen zoals GLP-1-analogen en SGT2-inhibitoren is het gebruik van sulfonylurea dan ook sterk onder druk gekomen. De huidige richtlijnen raden sulfonylurea aan als een mogelijke derdelijnsbehandeling[9].

De controverse rond het cardiovasculair risicoprofiel begon naar aanleiding van de University Group Diabetes Program (UGDP) trial die van start ging in 1961[15]. Deze trial toonde een verhoogd risico op cardiotoxiciteit van tolbutamide, een eerste generatie sulfonylureum[15–18]. Twee mogelijke mechanismen worden aangereikt als oorzaak voor het verhoogd risico: de blokkade van K-ATP kanalen op de hartspier en een verhoogd risico op hypoglycemie door toegenomen insulineproductie vanuit de pancreas[17–19]. De controverse werd aangewakkerd toen de UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) in 1998 geen verhoogd risico aantoonde [17,18].

Tot op heden blijft er veel heterogeniteit bestaan in de literatuur rond het mogelijk verhoogde risicoprofiel van sulfonylurea. Meerdere studies tonen een verhoogd risico op mortaliteit en cardiovasculaire events van sulfonylurea, dit zowel in monotherapie als in combinatie met andere antidiabetische middelen[20–24]. Enkele studies tonen enkel een verhoogd risico op mortaliteit, maar niet op cardiovasculaire ziekte[18,25,26]. Andere studies tonen dan weer geen verhoogd risico[18,27,28]. Verschillende randomised control trials (RCT) konden geen causaal verband vastleggen terwijl observationele studies wel een associatie veronderstellen[18,20]. Zowel methodologische beperkingen van observationele studies alsook de focus van RCT's die meer op de intensiteit van behandeling dan op het effect van sulfonylurea zijn potentiële oorzaken voor deze heterogeniteit[18,29]. Daarnaast nemen verschillende studies metformine als comparator[23–25,30]. Hierbij is het onduidelijk of het bekomen resultaat wel degelijk door een verhoogd risico van sulfonylurea komt dan niet door het beschermend effect van metformine komt[19,21,25,30,31].

Ondanks de controverse rond sulfonylurea blijven het een krachtige en goedkope dalers van de glycemie die vaak in de praktijk gebruikt worden. In de dagelijkse praktijk wordt het hierdoor nog vaak voorgeschreven en ingenomen. Deze studie wil het verband tussen inname van sulfonylurea en het optreden van cardiovasculaire events bij type 2 diabetespatiënten in Vlaanderen nagaan. Daarnaast zal ook het effect van patiëntkarakteristieken, waaronder leeftijd en geslacht, in kaart gebracht worden.

Methoden

Datacollectie

Data-extractie gebeurde uit de databank van INTEGO dat staat voor 'Integrated Computer Network'. Dit is een Vlaams netwerk voor huisartsenregistratie bestaande uit gegevens van ongeveer vierhonderd huisartsen opgericht in het Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde van de KU Leuven in 1990. De INTEGO procedure is goedgekeurd door het ethisch comité van de KU Leuven faculteit geneeskunde (ML 1723) en het Informatieveiligheidscomité kamer sociale zekerheid en gezondheid (SCSZG/13/079).

Er werd gebruikgemaakt van het Anatomisch Therapeutisch Chemisch (ATC) classificatiesysteem om de sulfonylurea te definiëren. De gebruikte sulfonylurea staan opgelijst in Tabel 1. Combinaties van orale antidiabetische medicatie werden gescreend op beschikbaarheid in Vlaanderen en werden bij onbeschikbaarheid geëxcludeerd.

Tabel 1 : Sulfonylurea (A10BB)
A10BB01 (glibenclamide) A10BB07 (glipizide) A10BB08 (gliquidone) A10BB09 (gliclazide) A10BB12 (glimepiride)

Studiepopulatie en studiedesign

We maakten gebruik van een retrospectieve cohortstudie bij patiënten, gediagnosticeerd met diabetes type 2 tussen 2005 en 2014, uit de huisartsenpraktijken in Vlaanderen. We bepaalden vier exclusiecriteria, namelijk leeftijd, chronische nierinsufficiëntie, voorgeschiedenis van cardiovasculair event en behandeling met insuline in monotherapie. Patiënten jonger dan 40 jaar werden geëxcludeerd om het risico op foutief gecodeerde type 1 diabetes mellitus te verkleinen. Daarnaast excludeerden we patiënten met chronische nierinsufficiëntie (ICD-10 code N18) met een eGFR <30 mL/min (stadium 4 en 5) op het moment van de diagnose van diabetes mellitus type 2 wegens het risico op bias door indicatie. De diagnose van chronische nierinsufficiënte wordt gedefinieerd op basis van twee opeenvolgende bloedonderzoeken met minimaal drie maanden interval en een eGFR <60 mL/min. Tevens werden patiënten met een cardiovasculair event in de voorgeschiedenis geëxcludeerd gezien hun verhoogd risico op een recidief of ander cardiovasculair event. Tot slot werden patiënten die behandeld werden met insuline in monotherapie (ATC-code A10A) geëxcludeerd omdat de differentiatie tussen type 1 en type 2 diabetes in deze groep onduidelijk zou kunnen zijn. De patiënten werden opgevolgd tot het moment van de vooropgestelde outcome, tot het moment van lost to follow-up of tot en met 31 december 2022. Patiënten die tijdens de follow-up een voorschrift voor sulfonylurea kregen, ongeacht in combinatie met één of meerdere andere antidiabetische geneesmiddelen, werden geïncludeerd in groep 2.

Statistische analyse

Voor het testen van de significante verschillen in mediaan tussen de groep met en zonder sulfonylurea werd beroep gedaan op de Kruskal Wallis test. Significantie in verschillen in proporties werden getest met de chi-kwadraat test. Significantie in verschillen tussen gemiddelde waarden werd getest met een ongepaarde t-toets. Kaplan-Meier survival analyse en Cox-regressieanalyse werden gebruikt om het relatieve risico tussen de cohorten in te schatten. Als uitkomstvariabele weerhielden we een samengesteld eindpunt bestaande uit majeure cardiovasculaire events (Ischemische hartaandoening, Ischemisch cerebrovasculair event, Symptomatisch perifeer vaatlijden), beschreven in Tabel 2. Voor de Cox-regressie analyse corrigeerden we voor volgende confounders: leeftijd, geslacht, aanwezigheid van neoplasma, obesitas, Chronisch Obstructief Longlijden (COPD) en reumatische aandoeningen (zie Tabel 3). De diagnose van deze confounders dient gesteld te zijn ofwel voor de diagnose van diabetes of voor het mogelijke event.

Tabel 2: Majeure cardiovasculaire events (ICD-10 codes/ICPC-2)	
Ischemische hartaandoening	I20.0/K74: instabiele angina pectoris I21/K75: acuut myocardinfarct I25.6/K76: Ischemische hartziekte zonder angina pectoris
Ischemisch cerebrovasculair event	I63/K91: cerebraal infarct I64/K89;K90: beroerte
Symptomatisch perifeer vaatlijden	I74/K92: arteriële embolie en trombose

Tabel 3: Ziekte confounders: ICD 10/ ICPC 2	
Neoplasma	C0.0 - 14 / A79, B72-75, D74-78, F74, H75, K72, L71, L97, N74-76, R84-86, R92, S77-80, T71-73, U75-79, W72-73, X75-81, Y77-79
Obesitas	E66 / T83
COPD	J41, J44, J47 / R9
Reumatische aandoeningen	M04-M14, M45-49 / L88

Resultaten

We identificeren 6999 patiënten met de diagnose diabetes mellitus in de periode van 2005 tot en met 2014 via de INTEGO database. Op basis van de exclusiecriteria werden 1254 patiënten geëxcludeerd op basis van een reeds doorgemaakte cardiovasculair event, 68 wegens chronische nierinsufficiëntie en 88 vanwege insuline monotherapie. 5589 patiënten werden uiteindelijk geïncludeerd (Bijlage 1). 720 patiënten kregen minstens één voorschrift van een sulfonylureum. De patiëntenkarakteristieken van beide groepen worden voorgesteld in Tabel 4. Belangrijke verschillen zijn de significant hogere mediane leeftijd, de proportie van mannen en de HbA1c-waarde in de sulfonylurea-groep.

Tabel 4: Patiëntenkarakteristieken van niet-blootgestelde en blootgestelde groep			
Variabelen	Geen sulfonylurea	Sulfonylurea	p-waarde
Totaal patiënten	4869	720	
Aantal events (%)	632 (13%)	94 (13,1%)	0.999
Mediane leeftijd (SD)*	59,6 (11,3)	63,8 (12,5)	<0.001
Leeftijd 40-59, aantal (%)*	2555 (52,5%)	281 (39%)	<0.001
Leeftijd 60-79, aantal (%)*	2058 (42,3%)	346 (48,1%)	0.004
Leeftijd 80 plus, aantal (%)*	256 (5,3%)	93 (12,9%)	<0.001
Mannen, aantal (%)*	2363 (48,5%)	382 (53,1%)	0.026
Gemiddelde systolische bloeddruk mmHg (SD)*	131,4 (15,6)	134,1 (16,9)	0.001
Gemiddelde diastolische bloeddruk mmHg (SD)	79,5 (9,2)	79,2 (9,5)	0.444
Gemiddelde LDL cholesterol mg/dL (SD)*	112,2 (37,1)	102,7 (37,1)	<0.001
Mediane HbA1c % (IQR)*	6,4 (1)	7 (1,5)	<0.001
Kanker, aantal (%)*	1856 (38,1%)	193 (26,8%)	<0.001
Obesitas, aantal (%)	66 (1,4%)	4 (0,6%)	0.105
COPD, aantal (%)	137 (2,8%)	22 (3,1%)	0.807
Reumatische aandoeningen, aantal (%)	373 (7,7%)	55 (7,6%)	0.999

*Statistisch significant (p<0,05)

Het percentage patiënten met een event was bij de niet-blootgestelde groep tegenover de blootgestelde groep respectievelijk 13% en 13,1%. Er is geen statistisch significant verhoogd risico is op cardiovasculaire events na gebruik van sulfonylurea (hazard ratio = 0,986, 95% CI 0,789 - 1,227; p-waarde = 0.898) na correctie voor covariaten en confounders.

Het mannelijk geslacht heeft een statistisch significant verhoogd risico om cardiovasculaire events te krijgen (hazard ratio = 1,565; 95% CI 1,348 - 1,816; p-waarde = <0.001) ten opzichte van vrouwen. Concreet betekent dit een verhoogd risico op cardiovasculaire events van 57%.

De leeftijd heeft een statistisch significant verhoogd risico op cardiovasculaire events. Leeftijd werd onderverdeeld in drie groepen (leeftijd 40-59 jaar, leeftijd 60-79 jaar, leeftijd ⩾80 jaar). Er is een verhoogd risico van 54% voor de leeftijdsgroep 60 tot 79 jaar (hazard ratio = 1,539; 95% CI 1,320 - 1,793; p-waarde = <0.001) en een verhoogd risico van 152% voor de leeftijdsgroep van meer dan 80 jaar (hazard ratio = 2,524; 95% CI 1,862 - 3,420; p-waarde = <0.001) ten opzichte van de leeftijdsgroep 40-59 jaar.

Als we kijken naar de ziektebeelden merken we een significant verhoogd risico op cardiovasculaire events bij patiënten met reumatisch lijden (hazard ratio = 1,719; 95% CI 1,385 - 2,133; p-waarde = <0,001) en een niet significant verhoogd risico bij zowel kanker (hazard ratio = 1,160; 95% CI 0,999 - 1,346; p-waarde = 0,051), COPD (hazard ratio = 1,341; 95% CI 0,906 - 1,984; p-waarde = 0,143) als obesitas (hazard ratio = 1,013; 95% CI 0,571 - 1,796; p-waarde = 0,965). De statistische resultaten zijn samengevat in Tabel 5.

Tabel 5: Hazard ratio, betrouwbaarheidsinterval en p-waarde voor interventie en co-factoren

	Hazard ratio	95% betrouwbaarheidsinterval		p-waarde
		Onderste	Bovenste	
Sulfonylurea	0,9857	0,7918	1,227	0,898
Mannelijk geslacht*	1,5649	1,3482	1,816	<0,001
Leeftijd 60-79*	1,5387	1,3204	1,793	<0,001
Leeftijd 80 plus*	2,5238	1,8623	3,420	<0,001
Kanker	1,1596	0,9993	1,346	0,051
Obesitas	1,0130	0,5713	1,796	0,965
COPD	1,3408	0,9060	1,984	0,143
Reumatische aandoeningen*	1,7189	1,3850	2,133	<0,001

*Statistisch significant (p<0,05)

Discussie

In deze studie onderzoeken we het effect van sulfonylurea op het optreden van cardiovasculaire events. Op basis van de resultaten uit deze studie kan geconcludeerd worden dat het gebruik van sulfonylurea geen significant verhoogd risico op cardiovasculaire events bij type 2 diabetespatiënten in de Vlaamse huisartsenpraktijken vertoont. De resultaten laten een cardiovasculair neutraal effect van sulfonylurea zien. Verschillende klinische studies zoals ADVANCE, VADT en ACCORD tonen geen verhoogde cardiovasculaire bescherming bij een striktere controle van de glycemie. De ACCORD trial toonde zelfs een

verhoogd risico op mortaliteit bij een strengere glycemiecontrole. Hieruit rees de vraag of sulfonylurea nog een plaats hebben in de behandeling van diabetes mellitus type 2 aangezien dit krachtige dalers zijn van de glycemie. Vermoedelijk komt de tegenstrijdigheid van onze resultaten met de resultaten van de ACCORD-trial voort uit een voorzichtiger gebruik van sulfonylurea in de dagdagelijkse praktijk waar er meer rekening wordt gehouden met de potentiële risico's van sulfonylurea. De resultaten toonden geen significant verhoogd risico op cardiovasculaire events bij de ziektebeelden kanker (hazard ratio = 1,16; 95% CI 0,99 - 1,35; p-waarde = 0,051), COPD (hazard ratio = 1,34; 95% CI 0,91 - 1,98; p-waarde = 0,142) en obesitas (hazard ratio = 1,01; 95% CI 0,57 - 1,80; p-waarde = 0,965). Dit is enigszins verrassend en kan eventueel een gevolg zijn van coderingsfouten of onvolledige registratie door huisartsen.

Uit de vergelijking van patiëntkenmerken tussen de groepen komen twee opmerkelijke resultaten naar voren. Ten eerste ligt de mediane HbA1c-waarde bij de sulfonylurea groep hoger ten opzichte van de niet-sulfonylurea groep. Dit suggereert een meer voorzichtige aanpak van glucosedaling door huisartsen bij gebruik van sulfonylurea, vermoedelijk om het risico op hypoglycemie te beperken. Ten tweede zien we dat de groep van +80-jarigen merkelijk groter is bij de sulfonylurea groep. Deze grotere proportie kan ook een mogelijke oorzaak zijn voor de hogere mediane HbA1c-waarde aangezien vanaf de leeftijd van 70 jaar een lagere streefwaarde van bloedglucosespiegel en HbA1c wordt geaccepteerd, onder andere om het risico op hypoglycemie te beperken. Volgens huidige richtlijnen moet het gebruik van sulfonylurea met meer voorzichtigheid voorgeschreven worden bij deze oudere populatie[10,32]. Vanuit onze data geeft het gebruik van sulfonylurea bij ouderen geen verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte en zouden sulfonylurea gebruikt kunnen worden onder voorwaarde van minder strikte glycemiecontrole om het risico op hypoglycemie te voorkomen.

De controverse rond het mogelijke verhoogd risico begon na de publicatie van de UGDP trial die een verhoogd risico op cardiotoxiciteit van tolbutamide had aangetoond. Twee biologische oorzaken die het verhoogd risico zouden kunnen verklaren zijn inductie van hypoglycemie en inhibitie van cardiale K-ATP kanalen [16–19]. Hypoglycemie wordt gedefinieerd als een glycemie lager dan 60 mg/dL (of 3,3 mmol/). Bij een ernstige hypoglycemie is er een verhoogd risico op cardiovasculair events en mortaliteit[33–35]. Hiervan spreken we indien een patiënt zichzelf niet meer kan behandelen en de tussenkomst van derden dus noodzakelijk is door middel van glucose of glucagon. Bij een milde hypoglycemie is er echter geen verhoogd risico aangetoond [33,34]. Hoewel sulfonylurea een verhoogd risico hebben op hypoglycemie ten opzichte van andere antidiabetica, uitgezonderd insuline, is het risico op ernstige hypoglycemie bij sulfonylurea evenwel laag [19,28,35–37]. Een tweede biologische oorzaak die het mogelijke verhoogd risico zou kunnen verklaren is de de niet-selectieve blokkade van K-ATP kanalen. Blokkade van de cardiale K-ATP kanalen heeft een verhoogd risico op cardiotoxiciteit. Bij de oudere sulfonylurea is er evidentie dat er een verhoogd risico is aangezien deze niet selectief werken. Bij de nieuwe sulfonylurea is er onvoldoende evidentie op een verhoogd risico aangezien zij meer specifiek inwerken op de de K-ATP kanalen van de pancreas en minder op de K-ATP kanalen van de cardiale myocyten en vasculaire gladde spiercellen[17,18,38]. Studies ter investigatie van dit verband zijn voornamelijk uitgevoerd op dieren en op humaan niveau is onvoldoende data beschikbaar [18]. Beide mogelijke oorzaken voor het verhoogde risico hebben onvoldoende evidentie om de associatie tussen het

gebruik van sulfonylurea en het cardiovasculair risico te verklaren. Dit is in lijn met onze resultaten die ook geen verhoogd risico aantonen.

Een recent concept dat het verhoogd risico op cardiovasculaire events door sulfonylurea zou kunnen verklaren is het concept van nutrient loading. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen behandelingen die op extracellulaire manier (nutrient offloading) versus intracellulaire manier (nutrient loading) werken. Nutrient offloading betekent dat de glycemie daalt door ervoor te zorgen dat er minder glucose in het lichaam in omloop is. Behandelingen die hieronder vallen zijn leefstijlveranderingen, bariatrische heelkunde, metformine, SGLT2-inhibitoren en GLP-1 analogen. Bij nutrient loading daarentegen probeert men de glycemie te doen dalen door glucose uit de bloedsomloop te halen door deze te pompen in de cellen. De twee voornaamste nutrient loaders zijn insuline en sulfonylurea[39]. Sulfonylurea zijn echter veel minder krachtig waardoor het effect van nutrient loading hierbij vermoedelijk verwaarloosbaar is. Verder onderzoek hieromtrent is aangeraden.

Er zijn enkele beperkingen in deze studie. Een eerste limitatie is het feit dat er geen rekening gehouden is met het cardiovasculair beschermende effect van andere antidiabetica. Hierbij is het wel belangrijk te vermelden dat SGLT2-inhibitoren pas op de markt kwamen in 2013 en hierdoor niet beschikbaar waren tijdens een groot deel van de follow-up periode. Een tweede beperking is het ontbreken van data met betrekking tot therapietrouwheid op vlak van inname van sulfonylurea. We kozen ervoor om slechts één voorschrift van sulfonylurea te nemen als indicator van gebruik. Hierbij ontbreekt de posologie evenals het feit of deze medicatie effectief werd ingenomen door de patiënt. Een laatste beperking is de beperkte data omtrent patiëntenkarakteristieken. De INTEGO database toont hiaten in codering voor de basiskarakteristieken tijdens de eerste jaren na zijn ontstaan en bijgevolg veel missing data. Bij verdere implementatie van covariaten ter correctie van cardiovasculair risico zakt de sample size en aldus de power. Vandaar dat covariaten als HbA1c, LDL-cholesterol en bloeddruk niet werden meegenomen in de analyse.

Conclusie

Onze studie, die een grote cohort patiënten met type 2 diabetes gedurende 10 jaar heeft opgevolgd, kon geen significant verhoogd risico op cardiovasculaire events door sulfonylurea aantonen. In combinatie met de ruime ervaring die bestaat met deze producten en hun lage kostprijs kunnen we stellen dat deze producten nog steeds hun plaats hebben in de behandeling van type 2 diabetes patiënten in Vlaanderen. Het gebruik dient bij elke patiënt overwogen te worden ten opzichte van zijn medische profiel en het behandeldoel om de potentiële risico's op hypoglycemie en cardiovasculaire complicaties zo klein mogelijk te houden.

Belangenverstrengeling

Er waren geen belangenverstrengelingen voor deze studie.

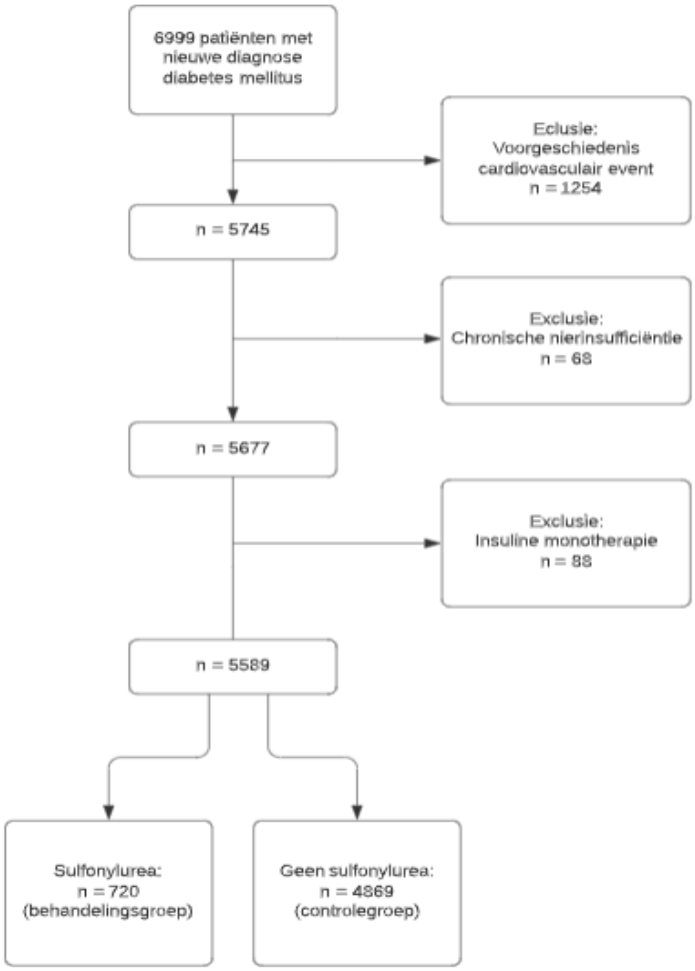
Financiering

INTEGO wordt gefinancierd door de Vlaamse Gemeenschap.

Erkentelijkheid

Deze studie kwam tot stand met hulp van Pavlos Mamouris voor de statistische analyse.

Bijlage 1



Referenties

1. Algemeen | Diabetes Liga. Available at: https://www.diabetes.be/nl/leven-met-diabetes/algemeen. (Accessed: 2nd March 2021)

2. Mathieu, C., Decallonne, B., Vanderscheuren, D. & Van der Schueren, B. *Endocrinologie*. (2017).

3. WHO. Diabetes. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. (Accessed: 2nd March 2021)

4. Diabetes - For a Healthy Belgium. Available at: https://www.healthybelgium.be/en/health-status/non-communicable-diseases/diabetes. (Accessed: 2nd March 2021)

5. Numbers | sciensano.be. Available at: https://www.sciensano.be/en/health-topics/diabetes/numbers. (Accessed: 2nd March 2021)

6. WHO. Diabetes country profile. Available at: https://www.who.int/diabetes/country-profiles/bel_en.pdf?ua=1. (Accessed: 2nd March 2021)

7. Members. Available at: https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/125-belgium.html. (Accessed: 2nd March 2021)

8. Zwangerschapsdiabetes | UZ Leuven. Available at: https://www.uzleuven.be/nl/zwangerschapsdiabetes. (Accessed: 2nd March 2021)

9. Davies, M. J. *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **45**, 2753–2786 (2022).

10. Ese, B., Hjg, B. & Rooij, D. A. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.

11. A, P. *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **358**, 2560–2572 (2008).

12. Skyler, J. S. *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology. *Circulation* **119**, 351–357 (2009).

13. Miller, M. E. *et al.* Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *Public Heal. Sci.* **358**, 2545–59 (2008).

14. gliclazide | Farmacotherapeutisch Kompas. Available at: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/gliclazide. (Accessed: 2nd March 2021)

15. Blackburn, H. & Jacobs, D. R. The University Group Diabetes Program 1961-1978: pioneering randomized controlled trial. *Int. J. Epidemiol.* **46**, 1354–1364 (2017).

16. Pop, L. M. & Lingvay, I. The Infamous, Famous Sulfonylureas and Cardiovascular Safety: Much Ado About Nothing? *Curr Diab Rep* **17**, (2017).

17. Schwartz, T. B. & Meinert, C. L. The UGDP Controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect. Biol. Med.* **47**, 564–574 (2004).

18. Abdelmoneim, A. S. *et al.* Cardiovascular safety of sulphonylureas: Over 40years of continuous controversy without an answer. *Diabetes, Obes. Metab.* **17**, 523 (2015).

19. Wexler, D. J. Sulfonylureas and Cardiovascular Safety: The Final Verdict? *JAMA* **322**, 1147–1149 (2019).

20. Phung, O. J., Schwartzman, E., Allen, R. W., Engel, S. S. & Rajpathak, S. N. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* **30**, 1160–1171 (2013).

21. Roumie, C. L. *et al.* Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: A cohort study. *Ann. Intern. Med.* **157**, 601–610 (2012).

22. Baik, S. H. & McDonald, C. J. Independent effects of 15 commonly prescribed drugs on all-cause mortality among US elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res. Care* **8**, (2020).

23. Evans, J. M. M., Ogston, S. A., Emslie-Smith, A. & Morris, A. D. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* **49**, 930–936 (2006).

24. Andersson, C. *et al.* Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: A retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* **53**, 2546–2553 (2010).

25. Hippisley-Cox, J. & Coupland, C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: Cohort study in primary care. *BMJ* **354**, (2016).

26. Monami, M., Genovese, S. & Mannucci, E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, Obes. Metab.* **15**, 938–953 (2013).

27. Varvaki Rados, D., Catani Pinto, L., Reck Remonti, L., Bauermann Leitão, C. & Gross, J. L. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med.* **13**, (2016).

28. Palmer, S. C. *et al.* Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* **316**, 313 (2016).

29. Azoulay, L. & Suissa, S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care* **40**, 706–714 (2017).

30. Selvin, E. *et al.* Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications: A Systematic Review. *Arch Intern Med* **168**, 2070–2080 (2008).

31. Azoulay, L. & Suissa, S. Sulfonylureas and the Risks of Cardiovascular Events and Death: A Methodological Meta-Regression Analysis of the Observational Studies. *Diabetes Care* **40**, 706–714 (2017).

32. Davies, M. J. *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **45**, 2753–2786 (2022).

33. Luk, A. O. Y. *et al.* Association of self-reported recurrent mild hypoglycemia with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes Prospective analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation Registry. *Med. (United States)* **95**, (2016).

34. LG, M. *et al.* Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* **34**, 3137–3144 (2013).

35. Amiel, S. A. *et al.* Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *lancet. Diabetes Endocrinol.* **7**, 385–396 (2019).

36. Schopman, J. E. *et al.* The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* **30**, 11–22 (2014).

37. Kolman, K. B., Freeman, J. & Howe, C. L. Hypoglycemia with insulin and sulfonylureas. *Can. Fam. Physician* **66**, 335 (2020).

38. Kristiansen, S. B. *et al.* Comparison of two sulfonylureas with high and low myocardial K ATP channel affinity on myocardial infarct size and metabolism in a rat model of type 2 diabetes. *Diabetologia* **54**, 451–458 (2011).

39. Nobels, F. INSULINERESISTENTIE : OORZAAK OF GEVOLG ? *Vlaams Tijdschr. voor Diabetol.* 24–25 (2021).

Reflectie masterproef in de master-na-master huisartsgeneeskunde – Ewoud Deboever

Groepsproces en persoonlijk aandeel

De keuze om samen te werken met mijn groepspartner Jari was snel gemaakt aangezien we elkaar goed kennen en weten van elkaar dat we goed kunnen samenwerken. Om te starten bekeken we individueel de lijst met onderwerpen voor de masterpaper en maakten we elk een selectie van een vijftal onderwerpen die we het interessantste vonden. Vervolgens keken we of er overlap was in de geselecteerde onderwerpen waarbij het snel duidelijk werd dat we onze masterpaper rond 'diabetes en sulfonylurea' zouden maken. We kozen hiervoor omdat diabetes een heel frequente aandoening is met mogelijk ernstige complicaties. De behandeling van diabetes is de laatste jaren enorm geëvolueerd met het ontstaan van heel wat nieuwe producten. Na de opleiding geneeskunde bleven we met de vraag zitten wat de plaats van een sulfonylureum in deze behandeling nog is.

Vervolgens contacteerden we de promotor Prof. Dr. Goderis waarna we via een zoomsessie samenzaten om de onderzoeksvraag concreter te definiëren en uit te werken. Hierop volgend gingen we individueel op zoek naar artikels met betrekking tot het onderwerp en werd alles opgeslagen in een gemeenschappelijk document om het overzicht te bewaren. Hierin bleven we de gehele periode werken zodat we op de hoogte bleven van elkaars aanpassingen. We kwamen opnieuw samen om al de artikels te bespreken en beseften dat onze initiële onderzoeksvraag te nauw geformuleerd was. We zouden op die manier te weinig patiënten kunnen includeren in de studie en de power van de studie zou bijgevolg te klein zijn. Door hierover samen te brainstormen, kwamen we uit op onze definitieve onderzoeksvraag: 'Wat is het verband tussen de inname van sulfonylurea en het optreden van cardiovasculaire events bij type 2 diabetespatiënten in Vlaanderen?'. Aan de hand van een nieuwe zoomsessie bespraken we dit met onze promotor en copromotor en ontwikkelden we samen de verdere methodologie van onze studie. Daarna werkte ik met m'n groespartner aan de inleiding en het uitschrijven van de sectie 'methoden'. Dit alles gebeurde in ons eerste jaar als HAIO. Tot dan toe verliep alles heel vlot en was de samenwerking met alle betrokken partijen heel goed. Onze voorlopige versie werd doorgestuurd en goedgekeurd door de promotor.

Om verder te kunnen met de rest van de paper hadden we de resultaten van onze studie nodig via de statisticus. Op dit punt hebben we helaas heel wat tijd verloren aangezien we moesten wachten op de toegang tot de dataset. Dit zou een drietal maanden duren en er werd al een zoomsessie gepland om dit te bespreken. Wanneer we echter de geplande meeting aanvatten, bleek dat we op dat moment toch nog geen toegang konden verkrijgen. Tijdens deze meeting was het echter de eerste keer dat de statisticus informatie rond ons onderwerp vernam. Nadien werd ons gezegd de resultaten na enkele maanden te ontvangen. In tussentijd beslisten we om onze paper zo goed mogelijk af te werken in de mate van het mogelijke. We kwamen nogmaals samen om de inleiding te herwerken en al een deel van de discussie te schrijven, zoals enkele beperkingen van de studie. Tijdens ons tweede jaar als HAIO werd dus minder vooruitgang geboekt, maar konden we wel alles van onze paper op punt stellen met uitzondering van de resultaten en de rest van de discussie. We bleven echter allebei frequent contact leggen met de promotor en statisticus.

Toen we de resultaten van de statisticus uiteindelijk kregen, zijn we nogmaals met z'n tweeën samengekomen om de paper uit te schrijven en een verdere taakverdeling te bespreken. Nadien werkten we individueel verder aan de paper, maar spraken we tussendoor nog een aantal keer af om er ook samen aan te werken. We konden gedurende het volledige proces heel goed overleggen en naar mijn aanvoelen hebben we beiden een even groot aandeel in de thesis. We werkten alle twee aan alle delen van de paper en bespraken ook telkens wat we bijgeschreven hadden. Op die manier waren we alle twee goed op de hoogte van de volledige uitwerking van de paper. We legden onszelf ook telkens tussentijdse deadlines op opdat we zeker tegen de finale deadline klaar zouden zijn. Ik ben heel tevreden over onze samenwerking.

Betekenis voor het werkveld

Zoals eerder vermeld, kozen we voor dit onderwerp omdat sulfonylurea frequent gebruikte medicatie zijn in de praktijk, maar waarover toch wat onenigheid bestaat over de plaats in de behandeling van diabetes. Initieel na het opzoeken van literatuur merkte ik dat er al heel wat artikels rond dit onderwerp zijn gepubliceerd. Bij het dieper graven in deze literatuur bleef een eenduidig besluit echter achterwege. Vaak werd meer toegespitst op het gebruik van sulfonylurea in combinatie met metformine of was de methodologie van de studie moeilijker te correleren met de dagdagelijkse praktijk. Aangezien onze studie toegepast is op gegevens uit de databank van Vlaamse huisartsenpraktijken kan een betere visie gegeven worden op de impact op het werkveld. Deze studie leerde me dan ook dat het gebruik van sulfonylurea wel degelijk nog zijn plaats heeft in de dagdagelijkse praktijk. Het zijn goedkope en krachtige dalers van de glycemie die we niet zomaar mogen vergeten. Daarnaast leerde de studie me ook dat een te strikte aanpak van glycemiedaling soms een nadelig effect kan hebben, bijvoorbeeld door een verhoogd risico op bijwerkingen. Algemeen blijft het dus heel belangrijk om bij de behandeling van type 2 diabetespatiënten te kijken naar het individuele profiel van de patiënt om een keuze in de behandeling te maken.

Reflectie masterproef in de master-na-master huisartsgeneeskunde – Jari Delbaere

Groepsproces en persoonlijk aandeel

Deze studie werd met twee personen gemaakt. We zaten snel samen om een onderwerp te kiezen. Het onderwerp over diabetes en metformine sprak ons aan en werd ons ook toegewezen. De initiële onderzoeksvraag zou het effect van metformine op cardiovasculaire events onderzoeken ten opzichte van sulfonylurea. De literatuurstudie verliep vlot en we vormden een inleiding. Het viel ons echter op dat de onderzoeksvraag reeds veel besproken was met sterke studies en dat onze onderzoeksvraag te nauw geformuleerd was. Na een overleg met onze promotor werd de onderzoeksvraag aangepast. We stapten af van metformine en zouden enkel kijken naar het effect van sulfonylurea op cardiovasculaire events in Vlaanderen. Voor de methodologie was er samenwerking met de statisticus van de INTEGO, de database waaruit we onze gegevens haalden. We stelden de inclusie- en exclusiecriteria samen met de promotor en de statisticus. Wij kregen de opdracht de confounders en ICD codes van medicatie en ziektes op te zoeken. Data-extractie was uitsluitend voor de statisticus. Ik en mijn partner hadden geen toegang tot de INTEGO database en waren voor de data afhankelijk van de statisticus. Na aanpassing en uitwerking van de methodologie volgde een nieuw overleg om de methoden te finetunen. Na het overleg was de methodologie degelijk afgerond en begon de data-extractie. Het duurde lang alvorens de eerste data te verkrijgen. In die periode pasten we de inleiding aan aangezien deze nog gericht was op de initiële onderzoeksvraag. Ook de nieuwe literatuurstudie verliep vlot. Na de eerste data-extractie leek er te weinig data te zijn om een studie met voldoende power te maken. Een te laag percentage van de diabetespatiënten had sulfonylurea genomen en de registratie van andere ziektes was beperkt. Het was echter snel duidelijk dat er een query fout was ingeslopen en er uiteindelijk toch voldoende gebruik van sulfonylurea was. Verdere data-extractie kon doorgaan. De verdere data-extractie verliep naar ons gevoel moeizaam. Een lange periode was er weinig progressie omdat we geen zicht hadden op de data. We probeerden alvast discussiepunten op te stellen en voor te bereiden. Naar ons gevoel had dit sneller kunnen verlopen en werd de uitwisseling van de resultaten meermaals uitgesteld. Dit was een bron van frustratie want we hadden zelf geen invloed op dit deel van de thesis. Uiteindelijk kregen we 4 maanden voor indiening de resultaten. De uitwerking verliep gunstig, er was een goed contact met de promotor. De discussie was reeds voorbereid en kon vlot uitgewerkt worden. Een eerste final draft was afgewerkt en doorgestuurd voor feedback. Feedback van de promotor kwam snel en de aanpassing konden zo gemaakt worden.

Het onderlinge contact tussen mezelf en mijn partner was uitstekend. We kenden elkaar dan ook al langer. Er was van beide kanten goede motivatie, bereidheid tot samenwerking en de mogelijkheid om eigen inbreng te hebben. Ik had het gevoel kritisch te mogen zijn op het uitgevoerde werk en dit ook van mijn partner te mogen verwachten. We bleven elkaar ook stimuleren om verder te werken en actief aanpassing te doen. Dit was niet evident aangezien we lang moesten wachten op de resultaten en niet de progressie konden maken die we voorop hadden gesteld. We hadden beiden voldoende persoonlijke inbreng met respect voor elkaars mening.

Betekenis voor het werkveld

Het doel van de studie was het effect van sulfonylurea op het optreden van cardiovasculaire majeure events te onderzoeken bij diabetespatiënten in Vlaanderen. Recente studies tonen aan dat te strenge controle van diabetes nefaste effecten heeft op de gezondheid. Aangezien sulfonylurea een sterke daler is van de glucosespiegel, is de plaats van dit type medicatie in de behandeling onduidelijk. Dit wordt versterkt door de opkomst van nieuwe antidiabetische middelen en de onzekerheid over de cardiovasculaire veiligheid van sulfonylurea. Onze studie toonde geen verhoogd risico op majeure cardiovasculaire events bij gebruik van sulfonylurea ten opzichte van het niet gebruiken. Naar mijn mening is dit resultaat significant voor het werkveld. De huidige behandelingsrichtlijnen hebben geen voorkeur meer voor sulfonylurea en worden pas voorgesteld als derde keuze. Metformine blijft eerste keuze, gevolgd door nieuwe preparaten zoals SGLT2 inhibitoren en GLP1-agonisten. Onze resultaten, genomen uit real-life data van huisartspraktijken, suggereren dat er wel nog plaats is voor sulfonylurea in de behandeling van diabetes. Het is echter wel zo dat dit telkens dient te gebeuren met aandacht voor het profiel van de patiënt. Onze resultaten suggereren dat Vlaamse huisartsen voorzichtiger te werk gaan bij het gebruik van sulfonylurea en minder strikte glycemiecontrole nastreven. Dit is zeker belangrijk bij de oudere populatie, aangezien deze groep meer co-morbiditeit heeft en meer risico op hypoglycemie. In combinatie met de ruime ervaring die bestaat met deze producten en hun lage kostprijs kunnen we stellen dat deze producten nog steeds hun plaats hebben in de behandeling van type 2 diabetes patiënten in Vlaanderen. Het gebruik dient bij elke patiënt overwogen te worden ten opzichte van zijn medische profiel en het behandeldoel om de potentiële risico's op hypoglycemie en cardiovasculaire complicaties zo klein mogelijk te houden.