

# HbA1c: niet te veel naar benee?

Pieter Pelleboer

## Inleiding

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is het goed gebruik te streven naar normoglykemie en het capillaire HbA1c te verlagen tot onder de 7%. Dit verkleint het risico op microvasculaire complicaties en mogelijk ook op macrovasculaire complicaties. In meta-analyses werd echter gevonden dat intensieve verlaging van het HbA1c geen effect had op de mortaliteit en het ACCORD-onderzoek werd voortijdig gestaakt in verband met oversterfte in de intensief behandelde groep. In dit artikel hebben de auteurs gekeken naar een relatie tussen de hoogte van het HbA1c, de overall sterfte en het optreden van macrovasculaire complicaties.

## Onderzoek

**Design** Retrospectieve cohortanalyse van patiënten met diabetes mellitus type 2 uit de UK General Practice Research Database in de periode van 1986 tot 2008. Het ging in totaal om 47.970 patiënten van 50 jaar en ouder die minstens 6 maanden diabetes mellitus type 2 hadden. Gedurende een follow-up van 230.073 patiënt-jaren brachten de onderzoekers mortaliteit en macrovasculaire complicaties in beeld: een nieuw hartinfarct, het ondergaan van een bypass, chirurgie aan de (slag)aders of het ontwikkelen van angina pectoris bij patiënten die dit tevoren niet hadden. Ze maakten onderscheid tussen patiënten die twee orale bloedsuikerverlagende preparaten gebruikten (n = 27.965) en patiënten die insuline gebruikten, na aanvankelijk gebruik van orale antidiabetica (n = 20.0005).

De cohorten werden ingedeeld in decielen, waarbij de hoogte van het HbA1c de decielen bepaalde (het jaargemiddelde of het overall gemiddelde). Het aantal metingen was variabel, de startdatum was de inclusiedatum van het cohort.

**Analyses** De onderzoekers gebruikten *Cox proportional hazards*-modellen om de sterftekans te schatten. Behalve de HbA1c-waarde noteerden ze als covariaten leeftijd, geslacht, rookgewoonte, totaal cholesterolgehalte, BMI en comorbiditeit (via de Charlson-index die de overlijdenskans schat bij 22 aandoeningen en via reeds bekende hart- en vaatziekten).

**Uitkomsten** Er werd een U-vormig patroon gevonden in de analyses voor zowel de sterfte als voor het ontwikkelen van macrovasculaire complicaties. De kans hierop was het laagst in de groep met een HbA1c rond de 7,5% en het hoogst in de decielen met een HbA1c onder de 6,5% en in het deciel met een HbA1c boven

de 10,5%. Het patroon was gelijk onder gebruikers van orale medicatie en van insuline, insulinegebruik leidde echter grofweg tot een toename van 50% van de sterftekans.

**Conclusie** De auteurs trekken voorzichtig de conclusie dat er mogelijk een ondergrens voor het HbA1c zou moeten worden ingevoerd.

## Interpretatie

Voor huisartsen is dit is een belangwekkend onderzoek. Huisartsen en praktijkondersteuners stoppen immers al jaren veel energie in het instellen van patiënten met diabetes mellitus type 2. De verzekeraars doen een duit in het zakje als het jaargemiddelde van het HbA1c onder de 7 is. Dat wordt gezien als bewijs voor kwaliteit van zorg.

Dit onderzoek stelt die visie ter discussie en onderschrijft de resultaten van het ACCORD-onderzoek. Opnieuw wordt oversterfte gevonden bij sterk verlaagde HbA1c-niveaus.

Overigens heeft het onderzoek zeker beperkingen. Het is een retrospectief onderzoek, zonder randomisatie en *confounding by indication* (patiënten met slechte gezondheid krijgen een intensievere behandeling of juist insuline) ligt op de loer. Het aantal metingen van het HbA1c varieerde per patiënt, wat een behoorlijke bias kan geven. Bovendien had de farmaceutische industrie een grote vinger in de pap, hetgeen zich uitte in de samenstelling van de onderzoekspopulatie, data-analyse en interpretatie. Anderzijds lijkt de farmaceutische industrie niet gebaat bij de uitkomsten.

Dat laat onverlet dat opnieuw uit een groot onderzoek blijkt dat (te) drastisch verlagen van het HbA1c geen voordeel oplevert voor mortaliteit, noch voor macrovasculaire complicaties. Misschien moeten we die arme mensen wat minder pesten met allerlei behandelingen en voorschriften die tot verhoging van het risico kunnen leiden, waarschijnlijk door een toegenomen kans op hypoglykemieën. Het nut van insulinetherapie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 staat hiermee natuurlijk ook behoorlijk ter discussie.

## Literatuur

- 1 Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.

## Auteursgegevens

AMC, Huisartseninstituut, divisie J/K, Postbus 22660, 1100 DD Amsterdam: P.T. Pelleboer, huisarts.  
Correspondentie: p.t.pelleboer@amc.uva.nl