

Metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus – alles unter oder außer Kontrolle?

Metabolic Control in Type 2 Diabetes Mellitus – Everything under or out of Control?

Bernd Richter¹, Christian Lerch¹

Zusammenfassung: Systematische Reviews und Meta-Analysen können, wenn adäquat durchgeführt, insbesondere die Limitierungen von Studien mit kleinen Fallzahlen und Ereignisraten überwinden und zu präziseren Effektschätzern von für die Patienten relevanten Zielparametern führen. Anleitungen zur Durchführung und Berichterstattung hochqualitativer systematischer Reviews existieren und betonen unter anderem die Wichtigkeit einer Untersuchung des Biasrisikos der einzelnen Studien sowie einer sorgfältigen Analyse der Endpunkterhebung und deren adäquate statistische Bearbeitung. Die Rolle der klinischen Heterogenität, d. h. insbesondere die Variabilität der eingeschlossenen Patientengruppen und deren Charakteristika wie Komorbiditäten und Komedikationen, müssen bei Meta-Analysen jedoch zukünftig eine stärkere Berücksichtigung erfahren. Die vorhandenen acht systematischen Reviews und Meta-Analysen zur intensiven im Vergleich zur weniger intensiven Blutzuckerkontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus weisen unterschiedlich stark ausgeprägte Defizienzen auf; gemeinsam ist diesen Analysen die Erkenntnis, dass eine intensivere metabolische Kontrolle des Typ 2 Diabetes zu einer Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse insbesondere des Myokardinfarktes führt, bei gleichzeitiger Steigerung schwerer hypoglykämischer Ereignisse. Den vorhandenen Daten kann derzeit kein definitiver HbA1c-Schwellenwert für die Betreuung aller Typ 2 Diabetiker entnommen werden. Eine Individualisierung der Therapie ist demnach unumgänglich, insbesondere bei älteren und kränkeren Typ 2 Diabetikern. Weiterhin muss die komplexe Risikokonstellation beim Typ 2 Diabetes beachtet werden, die dabei eingesetzten antidiabetischen Medikationen müssen hinsichtlich ihres Schadenspotenzials auf den einzelnen Patienten abgestimmt und die Therapie nicht einseitig auf Blutzuckersenkung zuungunsten etwa einer ausreichenden Hypertoniebehandlung fokussiert werden.

Schlüsselwörter: Meta-Analyse, systematischer Review, Blutzuckerkontrolle, metabolische Kontrolle, Typ 2 Diabetes mellitus, Zielparameter

Abstract: Systematic reviews and meta-analyses may particularly, if implemented adequately, overcome the limitations of studies with low numbers of cases and event rates and result in more precise effect estimates of endpoints which are relevant for patients. Guidance on the establishment and reporting of high-quality systematic reviews do exist and emphasize, among other things, the importance of an investigation of the risk of bias in the included single studies as well as a thorough analysis of endpoint ascertainment and adequate statistical analysis. The role of clinical heterogeneity, that is mainly the variability in the included patient populations with their associated characteristics like co-morbidities and co-medications, should in future receive more attention in meta-analyses.

The existing eight systematic reviews and meta-analyses comparing intensive versus less intensive blood sugar control in type 2 diabetes show different grades of deficiencies; the analyses share the result that intensive metabolic control in type 2 diabetes leads to a reduction in cardiovascular events especially in myocardial infarction rates with a concomitant increase in serious hypoglycaemic episodes. Present data do not indicate a definite HbA1c threshold for the care of all type 2 diabetes patients. Therefore, individualised therapy appears inevitable, particularly in elderly and more diseased type 2 diabetes patients. Furthermore, complex risk constellations in type 2 diabetes have to be taken into account; antidiabetic medications used have to be individually adapted according to their potential for harm, and therapy should not focus on lowering of blood glucose only but also, for example, on effective treatment of hypertension.

Keywords: meta-analysis, systematic review, glucose control, metabolic control, type 2 diabetes mellitus, outcomes

¹ Abteilung für Allgemeinmedizin, Cochrane metabolic and endocrine disorders group. Universitätsklinikum Düsseldorf

Peer reviewed article eingereicht: 08.12.2009, akzeptiert: 22.12.2009

DOI 10.3238/zfa.2010.0014

Einleitung

Abgesehen von einigen hartnäckigen Kritikern [1; 2] schien lange Zeit die diabetologische Welt in Ordnung: Die beiden wichtigsten randomisierten kontrollierten Endpunktstudien, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) beim Typ 1 und UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) beim Typ 2 Diabetes mellitus des Vergleiches intensiviertere versus weniger intensiviertere („konventionelle“) Blutzuckerkontrolle erbrachten den Nachweis, dass mikrovaskuläre und neurologische Komplikationen des Diabetes durch eine bessere metabolische Einstellung signifikant reduziert werden konnten [3; 4]. Keine der beiden Untersuchungen wusste jedoch zu belegen, dass kardiovaskuläre Erkrankungen als einer der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität beim Diabetes sich ebenfalls dergestalt positiv beeinflussen ließen. Andererseits wiesen langjährige Nachbeobachtungen bei diesen Studien interessanterweise auf Reduktionen kardiovaskulärer Ereignisse hin, diese Befunde sind allerdings als hypothesengenerierend zu interpretieren, da sie Beobachtungsstudien mit einem damit assoziierten hohen Biasrisiko entsprechen [5; 6]. Die HbA1c-Gruppenunterschiede der intensivierten im Vergleich zu konventionell therapierten Patienten lagen bei 7 % versus 7,9 % (UKPDS) bzw. 9 % (DCCT).

Warum existieren also überhaupt Unsicherheiten in der blutzuckersenkenden Therapie insbesondere beim Typ 2 Diabetes mellitus? Zunächst gibt es epidemiologische Hinweise von Assoziationen zwischen HbA1c-Werten unterhalb des diabetischen Bereiches und einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [7]. Zudem ist das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beim Diabetes auch nach Adjustierung für bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren weiterhin erhöht [8]. Weiterhin erwies sich die Auffassung eines Klasseneffektes in der Diabetologie als naiv, dies sowohl hinsichtlich der für die Zulassung relevanten aber keineswegs aus Patientensicherheitsaspekten ausreichenden und über alle Stoffe primär untersuchten blutzuckersenkenden Komponenten, als auch innerhalb pharmakologisch enger definierter Wirkstoffprinzipien wie z. B. der Glitazone [9].

Hier zeigte sich bekanntermaßen unter anderem, dass Rosiglitazon im Vergleich zu Pioglitazon über ein höheres Schadenspotenzial verfügt, obwohl beide vergleichbar den Blutzucker senken. Zuletzt, und diese Befunde verstörten die Profession am stärksten, untersuchten Studien den Einfluss einer intensiven Therapie mit dem HbA1c-Ziel kleiner 6 % (ACCORD – Action to Control Cardiovascular Disease in Diabetes [10], VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial [11]) bzw. kleiner oder gleich 6,5 % (ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation [12]) auf kardiovaskuläre Ereignisse: Alle drei Studien konnten keine signifikanten Reduktionen in aggregierten kardiovaskulären Zielparametern nachweisen, die ACCORD-Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da signifikante Verschlechterungen in der intensiv behandelten Gruppe hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität beobachtet wurden.

Nur wenig später nach Publikation dieser „negativen“ Ergebnisse erfolgte eine Vielzahl von Veröffentlichungen – hier in Form systematischer Reviews und Meta-Analysen – die sich bemühten, die Resultate in einem anderen Licht darzustellen, ja sogar ins Gegenteil zu verkehren. Im Folgenden sollen eine nähere Auseinandersetzung mit diesen Publikationen erfolgen, Defizienzen dargestellt und eine gewisse Orientierung im Umgang mit Meta-Analysen vermittelt werden.

Datenlage aufgrund vorliegender systematischer Reviews und Meta-Analysen

Derzeit liegen zum Thema intensive metabolische Kontrolle und deren Auswirkungen auf kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt acht systematische Reviews und Meta-Analysen vor [13–20]. In diesem Zusammenhang soll daran erinnert werden, dass ein systematischer Review immer die Grundlage einer kritischen Evaluation aller betreffender bestimmten Fragestellungen zur Verfügung stehenden relevanten Studien darstellt, der eventuell von einer Meta-Analyse ergänzt werden kann, aber nicht muss. Die Meta-Analyse als statistische Tech-

nik versucht miteinander vergleichbare Informationen zusammenzufassen, um einen gemeinsamen Effektschätzer für einen bestimmten Zielparameter (z. B. Anzahl schwerer Hypoglykämien) zu etablieren, der, wenn adäquat durchgeführt, eine höhere Präzision und kleinere Konfidenzintervalle aufweist als die verschiedenen Einzelstudien (die zudem häufig mit geringen Fallzahlen durchgeführt wurden, jedoch durch die Meta-Analyse im Sinne einer „größeren Studie“ zusammengefasst eine stärkere Power aufweisen können).

Im Folgenden werden die drei wichtigsten Meta-Analysen [13; 17; 20] näher besprochen, da diese aufgrund der Publikation in hochangesehenen Zeitschriften den größten Einfluss ausüben, die Publikation von Montori 2009 [16] vermied – vielleicht korrekterweise – eine meta-analytische Datenaggregation und stellte primär die Streuung der Ergebnisse der verschiedenen Einzelstudien dar. Die anderen Publikationen wurden bereits von Lerch 2009 [21] ausreichend hinsichtlich derer Mängel und Interpretationsdefizite dargestellt.

Ray 2009 [17] veröffentlichte im Lancet die erste Meta-Analyse von fünf Studien (ADVANCE, ACCORD, UKPDS, PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) [22], VADT). Als Hauptergebnis berichteten die Autoren über eine 17 %ige Reduktion nicht-tödlicher Myokardinfarkte (Odds Ratio (OR) 0,83; 95 % CI 0,75 bis 0,93) sowie eine 15 %ige Reduktion von Ereignissen bzgl. der koronaren Herzerkrankung (OR 0,85; 95 % CI 0,77 bis 0,93). Hinsichtlich der Endpunkte Apoplex und Gesamtmortalität zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Fast die doppelte Anzahl der Teilnehmer in der Gruppe mit intensiver versus weniger intensiver metabolischer Kontrolle wies schwere Hypoglykämien auf (2,3 % vs. 1,2 %).

Diese Publikation wies substantielle Mängel auf [23]: Der Einschluss der PROactive-Studie ist nicht nachvollziehbar, da diese Untersuchung nicht darauf abzielte, eine intensive im Vergleich zu einer weniger intensiven Blutzuckerkontrolle anzustreben, sondern die Gabe von Pioglitazon im Vergleich zu Placebo als Zusatztherapie zu einer Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Antidiabetika evaluierte. Zwar zeigten sich HbA1c-Gruppen-

unterschiede, würde dies aber als Einschlusskriterium für diese Meta-Analyse benutzt, dann hätten eine Unzahl weiterer Studien berücksichtigt werden müssen, die ebenfalls HbA1c-Differenzen zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen nachwiesen. Weiterhin machten die Autoren einen Fehler in der Kombination von zwei Untergruppen der UKPDS – bei Zusammenlegung der UKPDS 33 [4], die Sulfonylharnstoffe oder Insulin versus Diät untersuchte und UKPDS 34 [24], die Metformin bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern mit Diät verglich, wurden die Kontrollgruppe und Ereignisraten der UKPDS 34 doppelt gerechnet. Von methodischer Sicht wäre es weiterhin adäquater gewesen, die Meta-Analyse mit Hazard Ratios (HR) und nicht mit Odds Ratios durchzuführen, da nur erstere die Gesamtinformation der Überlebenskurven in Form von Kaplan-Meier-Kurven berücksichtigen. Am stärksten fällt jedoch ins Gewicht, dass die Autoren keine Untersuchung der Biasrisiken der eingeschlossenen Studien vornahmen, und die Endpunktdefinitionen der verschiedenen Studien nicht deckungsgleich waren, mithin auch schwer aggregiert werden konnten. Zudem lag bei den eingeschlossenen Studien eine ausgeprägte klinische Heterogenität vor (z. B. PROactive-Studie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten im Vergleich zu neu diagnostizierten Typ 2 Diabetikern der UKPDS), die es fraglich macht, ob hier überhaupt eine Meta-Analyse erfolgen sollte.

Nur wenig später publizierte Kelly 2009 [13] eine weitere Meta-Analyse in den *Annals of Internal Medicine*. Diese Arbeitsgruppe schloss fünf Studien ein (ACCORD, ADVANCE, UKPDS 33, UKPDS 34, VADT). Die Ergebnisse verliefen insgesamt analog zu Ray 2009: Nach intensiver Blutzuckerkontrolle wurden das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und koronare Herzerkrankung um 10 % bzw. 11 % gesenkt (Relatives Risiko (RR) 0,90; 95 % CI 0,83 bis 0,98 bzw. 0,89; 95 % CI 0,81 bis 0,96). Die nicht-tödlichen Myokardinfarkte reduzierten sich um 16 % (RR 0,84; 95 % CI 0,75 bis 0,94). Keine signifikanten Effekte waren unter anderem für Apoplex, die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität nachweisbar. Schwere Hypoglykämien traten nach intensiver Blutzuckersenkung etwa doppelt so häufig wie un-

ter weniger intensiver metabolischer Kontrolle auf (RR 2,03; 95 % CI 1,46 bis 2,81). Die Unzulänglichkeiten dieser Publikation verliefen analog zu der von Ray 2009: Unzureichende Methodik der Meta-Analyse (keine HR), partiell nicht vergleichbare Definition von Endpunkten und Aggregation von Studien, die aufgrund ihrer klinischen Heterogenität meta-analytisch vermutlich besser nicht zusammengefasst werden sollten. Auch diese Autoren berechneten fälschlicherweise die Kontrollgruppe und deren Ereignisse der UKPDS 34 doppelt, was zwar zu einer publizierten Fehlerkorrektur durch das Journal führte, aber nicht zu einer Vermehrung der Erkenntnisse der Autoren, die bis dato sich nicht in der Lage sehen, diesen Irrtum einzugestehen [25].

Die jüngste und methodisch beste Meta-Analyse wurde kürzlich von Turnbull 2009 in *Diabetologia* veröffentlicht [20]. Hierbei schlossen sich die Autoren der Studien ACCORD, ADVANCE, UKPDS und VADT zusammen (CONTROL-Gruppe – Collaborators on Trials of Lowering Glucose) und analysierten gemeinsam deren Daten. Die Autoren wiederholten die vorherigen Fehler nicht und berücksichtigten ausschließlich Daten der UKPDS 33 neben den oben erwähnten anderen Endpunktstudien. Nach intensiver Blutzuckerkontrolle wurden große kardiovaskuläre Ereignisse um 9 % reduziert (HR 0,91, 95 % CI 0,84 bis 0,99) und hier in erster Linie aufgrund einer 15 %igen Senkung des Risikos für Myokardinfarkte (HR 0,85, 95 % CI 0,76 bis 0,94). Die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität zeigten auch hier keine signifikanten Gruppendifferenzen. Das Risiko für schwere Hypoglykämien war nach intensiver gegenüber der weniger intensiven metabolischen Kontrolle fast um das Dreifache erhöht (HR 2,48, 95 % CI 1,91 bis 3,21). Des Weiteren ergab eine Subgruppenanalyse die Hypothese, dass sich positive Effekte der intensiven Blutzuckerkontrolle hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse signifikant nur bei Patienten ohne (im Vergleich zu mit) makrovaskuläre(n) Erkrankungen nachweisen ließen.

Die Meta-Analyse von Turnbull 2009 benutzte eine adäquate Methodik (HR der Überlebenskurven) in der Erstellung des gemeinsamen Effektschätzers für die verschiedenen untersuchten Zielparameter. Die Auswahl der einge-

schlossenen Studien war ebenfalls nachvollziehbar. Die Kritik an dieser Publikation bezieht sich in erster Linie darauf, dass die Autoren die Chance nicht nutzten, eine individuelle Patientendaten-Meta-Analyse (IPD) zu erstellen [26]. Die Autoren verwiesen zwar in ihrer Publikation darauf, dass die ACCORD-Studie noch weiterliefe und deshalb keine IPD-Analyse erfolgte, dies ist jedoch nicht stichhaltig, da die komplette Datenlage bis zur Publikation von ACCORD zur Verfügung stand und die UKPDS bei 5 Jahren „abgeschnitten“ wurde, um die Nachbeobachtungszeiten vergleichbar mit den anderen Untersuchungen zu halten. Eine IPD-Analyse hätte Gelegenheit geboten, die Endpunkte hinsichtlich ihrer Definition transparent zu berichten bzw. neu zu kategorisieren, insbesondere bezüglich des Zielparameters kardiovaskuläre Erkrankung.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die vorhandene Informationslage zur Rolle der intensiven im Vergleich zu einer weniger intensiven Blutzuckerkontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus ist trotz der stattlichen Anzahl von acht systematischen Reviews und Meta-Analysen nicht zufriedenstellend. Die teilweise unzureichende Methodik und mangelnde Berücksichtigung klinisch-praktischer Variabilität und deren Konsequenzen lässt das Vertrauen der medizinischen Profession in das Instrumentarium der Meta-Analyse nicht gerade wachsen. Dies ist bedauerlich, existieren doch ausgezeichnete Orientierungshilfen für das Erstellen eines hochqualitativen systematischen Reviews und von Meta-Analysen, z. B. in Form des Handbuchs für Interventionen der Cochrane Collaboration [27] sowie des jüngst erschienen PRISMA-Statements, derjenigen Bestandteile (wie z. B. Untersuchung des Biasrisikos), die in Publikationen von systematischen Reviews und Meta-Analysen primär berichtet werden sollten [28]. Aber selbst dann sind weitere Caveats zu beachten: Sogar mit vereinheitlichter Definition von Endpunkten über verschiedene Studien hinweg können andere, als die in Publikationen berichteten Risikofaktoren und Variablen (z. B. Adhärenz gegenüber der geplanten Zielparameter-Erhebung, Varia-

PD Dr. med. Bernd Richter ...

... ist 53 Jahre alt und Facharzt für Klinische Pharmakologie. Am Anfang seines Berufswegs leitete er eine humanpharmakologische Abteilung eines internationalen Pharmakonzerns, in dem Arzneimittel zum ersten Mal am Menschen getestet wurden. Danach wissenschaftlicher Mitarbeiter und Oberarzt in der Klinik für Stoffwechselkrankheiten und Ernährung, hier Entwicklung strukturierter Schulungs- und Therapieprogramme für Asthmatiker und Diabetiker. Habilitation für Klinische Epidemiologie und Leitung der Cochrane-Gruppe „metabolische und endokrinologische Erkrankungen“ an der Abteilung für Allgemeinmedizin. Arbeitsschwerpunkte: Rationale Pharmakotherapie, evidenzbasierte Medizin, systematische Reviews und Meta-Analysen, medizinische Informationstechnologie.

tionen zwischen den Studienpopulationen hinsichtlich diagnostischer Praktiken und der medizinischen Betreuung) sowohl innerhalb als auch zwischen den Studien zu Variationen von Endpunkten beitragen. Dies trifft insbesondere für ungeprüfte Endpunkterhebungen zu, speziell, wenn die Gründe für nicht einwandfrei erhobene Zielparameter unbekannt sind. So variierten beispielsweise aus unbekanntem Gründen die Myokardinfarktraten in den **Kontrollgruppen** von fünf großen randomisierten Diabetesstudien (darunter die ACCORD-, ADVANCE-, PROactive- und die VADT-Studie) um den Faktor vier [29]. Dies ist einer der Gründe, warum ein Vergleich von Ereignisraten zwischen randomisierten Gruppen zwar wichtig für die Interpretation der Studien ist, absolute Ereignisraten als ein zusätzlicher Qualitätssicherungs-Indikator aber immer ebenfalls berichtet und berücksichtigt werden müssen.

Die vorhandenen Daten zur Frage, wie intensiv die metabolische Kontrolle beim Typ 2 Diabetes mellitus betrieben werden sollte, vermögen leider den Betroffenen und deren Betreuern derzeit keine handfesten Schwellenwerte in

Form von HbA1c-Zielwerten an die Hand zu geben. Aus Observationsstudien liegen allerdings Hinweise vor, dass gerade Patienten mit Komorbiditäten zusätzlich zum Typ 2 Diabetes mellitus von einer Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapiestrategien nicht profitieren [30]. Turnbull 2009 und auch die neueren Empfehlungen der amerikanischen und europäischen Diabetesassoziationen raten zu einer Individualisierung in der Therapie des Typ 2 Diabetes. Ob ein derzeit in Arbeit befindlicher Cochrane-Review [31] oder ein Berichtsprojekt des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen weitere Erkenntnisse bringen, muss sich herausstellen. Diese Arbeiten werden sich hoffentlich intensiver der Analyse von Komorbiditäten und Komedikationen widmen, aber auch besserer Untersuchungen der verschiedenen Antidiabetika mit ihrem jeweils assoziierten Risikopotenzial. Zudem sollten die beschriebenen Schwierigkeiten im Umgang mit nur einer Fragestellung (intensive versus weniger intensive Blutzuckerkontrolle) daran erinnern, dass Leitlinien aufgrund der dort anzutreffenden zahlreichen Aussagen

betreff Versorgung einer bestimmten Krankheitsentität einem hohen Biasrisiko unterliegen – je verdichteter Aussagen zu Diagnostik und Therapie getroffen werden, umso häufiger wird es Fehlinweise geben, die erst nach tiefer Analyse des zugrunde liegenden Informationskörpers zutage treten.

Schlussfolgernd muss betont werden, dass die (unzureichenden) Aussagen der bisherigen Meta-Analysen zur Fragestellung intensive versus weniger intensive blutzuckersenkende Therapie keineswegs mechanisch in die Versorgung des Typ 2 Diabetes mellitus übertragen werden sollten – etwa nach dem Schema intensive metabolische Kontrolle bringt kardiovaskuläre Vorteile, unabhängig von Art und Kombination der dazu eingesetzten Mittel. Dies wird weder der komplexen Risikokonstellation beim Typ 2 Diabetes gerecht – insbesondere hinsichtlich der Hypertonie- und Dyslipidämiekomponenten – noch einer Nutzen-Schaden-Balance, die vor allem bei älteren Typ 2 Diabetikern schwere hypoglykämische Ereignisse und deren eventuelle Langzeitfolgen, wie z. B. Demenz [32], berücksichtigen muss.

Interessenkonflikte: keine angegeben

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Bernd Richter
Cochrane Metabolic and Endocrine
Disorders Review Group
Abteilung für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
E-Mail: richterb@uni-duesseldorf.de

Literatur

- Chantelau, E. Doch kein Vorteil der intensiven Insulintherapie? Zentrale DCCT Schlussfolgerung nachträglich korrigiert. *Z Allg Med* 2009; 85(3): 97–98
- Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet* 1998; 352(9131): 832–833
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643–2653
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141(6): 413–420
- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1422–1426
- Richter B. Glitazones and blood glucose control in type 2 diabetes: A battle of data, methods, and the future of drug developments. *Z Allg Med* 2009; 85(3): 99–103
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2): 129–139
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151(6): 394–403
- Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 596–603
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604–612
- Montori VM, Fernandez-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009; 150(11): 803–808
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765–1772
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070–2080
- Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152(1): 27–38
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2288–2298
- Lerch C, Richter B. Extent of glycemic control in type 2 diabetes mellitus: close, but no cigar. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 593–595
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279–1289
- Yudkin JS, Richter B. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009; 374(9689): 522
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865
- Yudkin JS, Richter B. Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2010; In Press
- Yudkin JS, Richter B. Using individual patient data in meta-analyses of glucose-lowering studies. *Diabetologia* 2010; 53(1): 214–215
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* 5.0.0 [updated February 2008]. Available from: www.cochrane-handbook.org, 2008
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264–9, W64
- Psaty BM, Prentice RL. Variation in event rates in trials of patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2009; 302(15): 1698–1700
- Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A et al. Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2009; 151(12): 854–860
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Issue 4, Art. No.: CD008143], 2009
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301(15): 1565–1572