

## Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials

Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, Hayward RA, Craven T, Coleman RL, Chalmers J; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group.  
*Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):431-437.

### RIASSUNTO

**BACKGROUND:** Intensive glucose control is understood to prevent complications in adults with type 2 diabetes. We aimed to more precisely estimate the effects of more intensive glucose control, compared with less intensive glucose control, on the risk of microvascular events.

**METHODS:** In this meta-analysis, we obtained de-identified individual participant data from large-scale randomised controlled trials assessing the effects of more intensive glucose control versus less intensive glucose

control in adults with type 2 diabetes, with at least 1000 patient-years of follow-up in each treatment group and a minimum of 2 years average follow-up on randomised treatment. The prespecified and standardised primary outcomes were kidney events (a composite of end-stage kidney disease, renal death, development of an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min per 1.73m<sup>2</sup>, or development of overt diabetic nephropathy), eye events (a composite of requirement for retinal photocoagulation therapy or vitrectomy, development of proliferative retinopathy, or progression of diabetic retinopathy), and nerve events (a composite of new loss of vibratory sensation, ankle reflexes, or light touch). We used a random-effects model to calculate overall estimates of effect.

**FINDINGS:** We included four trials (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, and VADT) with 27 049 participants. 1626 kidney events, 795 eye events, and 7598 nerve events were recorded during the follow-up period (median 5.0 years, IQR 4.5-5.0). Compared with less intensive glucose control, more intensive glucose control resulted in an absolute difference of -0.90% (95% CI -1.22 to -0.58) in mean HbA<sub>1c</sub> at completion of follow-up. The relative risk was reduced by 20% for kidney events (hazard ratio 0.80, 95% CI 0.72 to 0.88; p<0.0001) and by 13% for eye events (0.87, 0.76 to 1.00; p=0.04), but was not reduced for nerve events (0.98, 0.87 to 1.09; p=0.68).

**INTERPRETATION:** More intensive glucose control over 5 years reduced both kidney and eye events. Glucose lowering remains important for the prevention of long-term microvascular complications in adults with type 2 diabetes.

### COMMENTO

In questo studio il gruppo CONTROL conferma gli evidenti benefici derivanti da uno stretto controllo glicemico su alcune complicanze microvascolari per un periodo medio di terapia di 5 anni. Da 4 grandi trials clinici (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, e VADT) è stata identificata una riduzione del 20% del rischio di complicanze renali e del 13% delle complicanze retiniche. Non sono emerse evidenze che il beneficio fosse modificato da età o da altre variabili, sembrando quindi attribuibile alla terapia intensiva.

Tuttavia, va anche sottolineato che confrontando i dati ottenuti dagli studi inclusi in CONTROL su rischio micro- e macrovascolare, il numero di ipoglicemie è risultato il doppio degli eventi che sono stati prevenuti, suggerendo quindi che obiettivi stringenti (HbA<sub>1c</sub> <6.5%) devono essere posti senza aumentare il rischio di ipoglicemie.

Rimane da valutare se i benefici vadano oltre i 5 anni (“Legacy effect”), come suggerito dai dati post-trial di ACCORD, che ha mostrato beneficio sulla retinopatia a distanza di 4 anni dalla fine del trial, anche senza differenze in HbA1c tra i vari bracci dello studio.

Infine da questa meta-analisi è emersa la persistenza di un rischio di complicanze microvascolari indipendente dal controllo glicemico, suggerendo possibili meccanismi patogenetici non-glicemici. In questo senso potrebbero essere utili gli effetti aggiuntivi di SGLT2 inibitori e di GLP-1 agonisti, due classi di farmaci capaci di avere effetti renoprotettivi oltre il controllo glicemico.

*Marco Giorgio Baroni,  
Endocrinologia e Malattie Metaboliche,  
Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Sapienza Università di Roma,  
V Clinica Medica, Policlinico Umberto I  
00161 Roma  
e-mail: marco.baroni@uniroma1.it*