

# Het belang van normoglycemie bij type 2 diabetes

*Prof. Dr. Chantal Mathieu, dienst Endocrinologie U.Z.Gasthuisberg, Leuven  
Folia Diagnostica, september-december 2000, jaargang 9, nummer 3-4, pg. 61-66*

Trefwoorden: Diabetes, Hypertensie, Diabetesverwickelingen

## **Samenvatting:**

Type 2 diabetes is een frequent voorkomende aandoening met ernstige verwickelingen, die individuele en algemene gezondheidseconomische gevolgen heeft. De recent gepubliceerde "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPD-studie) toonde onomstotelijk aan dat een defaitistische houding bij type 2 diabetes zeker te vermijden is. Verwickelingen kunnen voorkomen worden door goede glycemiecontrole. De manier waarop de controle gebeurt, is op zich niet essentieel. Wel belangrijk is dat deze glycemieregeling moet deel uitmaken van een meer globale aanpak van de ziekte, met name gans het metabole syndroom, met extra aandacht voor bloeddruk.

## **1. Inleiding.**

Type 2 diabetes mellitus is een belangrijk gezondheidsprobleem, niet alleen in de westerse landen, maar over de ganse wereld. De prevalentie van de ziekte neemt de laatste jaren enorm toe door het ouder worden van de bevolking en onze sedentaire levensstijl gecombineerd met een calorie- en vetrijk dieet. Waar momenteel prevalentiecijfers van 5% in de westerse populatie worden voorgesteld, extrapoleert men tot 10% over een tiental jaren <sup>(1)</sup>. De ziekte is niet alleen een belangrijk gezondheidsprobleem omdat ze frequent voorkomt maar vooral omdat ze een grote tol aan mensenlevens eist en een belangrijke impact heeft op de levenskwaliteit door de hoge frequentie aan diabetische verwickelingen (retinopathie, nefropathie, neuropathie) en het cardiovasculair lijden dat ze meebrengt. Type 2 diabetes maakt meestal deel uit van een groter metabool beeld (syndroom X of metabool syndroom) gekenmerkt door insulineweerstandigheid en hyperinsulinisme met geassocieerde risicofactoren zoals hypertensie en dyslipemie <sup>(2)</sup>. Deze aandoening dient als een continuum gezien worden, waar iedere fase op zich reeds ernstige schade aan het lichaam kan toebrengen.

Reeds de jaren voor de formele diagnose van type 2 diabetes ziet men de weerslag op het lichaam, vooral in cardiovasculaire verwickelingen. De evolutie naar diabetes mellitus type 2 begint bij het syndroom met insulineweerstandigheid met compensatoir hyper-insulinisme en nog normale glucosetolerantie. In dit eerste stadium beginnen de cardio-vasculaire verwickelingen reeds. Ten slotte ontstaan gestoorde glucosetolerantie en nog later echte diabetes mellitus.

In 1998 werden in Groot-Brittanie de resultaten gepubliceerd van een grote multicentrische studie namelijk de "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS). In deze studie worden drie vragen beantwoord die wij U in deze tekst voorstellen:

1. Welk belang heeft de glycemiecontrole in de preventie van diabetesverwickelingen?
2. Met welke therapie moet glycemiecontrole worden bereikt?
3. Welk belang heeft bloeddrukcontrole in de preventie van diabetesverwickelingen?

## **2. Glycemiecontrole en preventie van diabetesverwickelingen**

### **2.1. methode**

In deze 20-jaar durende studie, werden 4209 type 2 patiënten, die na een runin periode van 3 maanden dieet en lichaamsbeweging nog steeds een nuchtere glycemie boven de 110 en beneden de 270 mg/dl hadden, gerandomiseerd tot conventionele therapie (hoofdzakelijk te bereiken met

dieet, streefwaarde nuchtere glycemie < 270 mg/dl en symptoom vrij) of intensieve therapie (streefwaarde nuchtere glycemie < 110 mg/dl - te bereiken door sulfonylurea of insulinetherapie) <sup>(3)</sup>.

## 2.2. resultaten

De globale glycemiecontrole vertoonde in beide groepen dezelfde trend, met een progressief oplopen van glycemies. Bovendien was er in alle groepen een toename van gewicht, het meest uitgesproken in de intensief behandelde groep. Geen enkele behandeling kon de glycemie constant houden, maar toch werd tussen de twee groepen een verschil bereikt in gemiddeld HbA1c van 0.9% (7.9% conventioneel vs 7.0% intensief). Dit verschil in glycemiecontrole had een belangrijke impact op de diabetes complicaties, vooral op de micro-angiopathie: Intensieve therapie geeft een risicoreductie op alle diabetes gerelateerde eindpunten van 12% (p=0.029) en op microangiopathie in het bijzonder van 25% (p=0.0099). Epidemiologische meta-analyse toont een continue relatie tussen glycemie en verwickelingen, ni. iedere winst in HbA1 c geeft een winst in verwickelingen (tabel 1) <sup>(4)</sup>.

## 2.3. besluit

Intensieve glycemiecontrole geeft een reductie in diabetesverwickelingen in type 2 diabetes, voornamelijk in de microvasculaire verwickelingen

## 3. Hoe moet glycemiecontrole worden bereikt?

Een tweede belangrijke vraag van UKPDS was of er bepaalde therapieën te verkiezen zijn om de glycemieregeling te bewerkstelligen en zijn bepaalde therapieën te vermijden?

### 3.1. methode

In de intensief behandelde groep werden patiënten gerandomiseerd in een groep behandeld met sulfonylurea (chlorpropamide of glibenclamide) en een groep behandeld met insuline.

### 3.2. resultaten

Alle groepen bereikten een zelfde mate van glycemiecontrole, met wel een duidelijkere gewichtstoename in de insuline behandelde groep. Er was geen verschil in de uitkomst op verwickelingen tussen deze twee behandelingen. Over het nut van toevoeging van metformine aan patiënten die reeds met sulfonylureas worden behandeld bestaat twijfel.

Een belangrijk deel van de studie werd pas in tweede instantie gestart. Een kleine arm van de studie (342 obese patiënten - gewicht meer dan 120% ideaal lichaamsgewicht) testte het nut van metformine in de behandeling van type 2 diabetes in deze populaties. <sup>(5)</sup> Bij deze obese type 2 patiënten is metformine de eerste keuze behandeling. De met metformine behandelde obese patiënten hadden duidelijk betere resultaten op alle fronten dan de conventionele, maar ook dan de intensieve (sulfonylurea of insuline) therapie. Voornamelijk op de macrovasculaire eindpunten, vb. op alle diabetes gerelateerde eindpunten geeft metformine een risico reductie van 32% versus de conventionele therapie (p=0.0023 en p=0.0034 tov intensieve met SU of insuline). Deze effecten konden in de metforminegroep bereikt worden zonder de duidelijke gewichtstoename die wel werd gezien in de intensief behandelde groep.

### 3.3. besluit

De manier waarop de glycemieregeling wordt bereikt lijkt niet belangrijk te zijn, met echter bij obese patiënten voorkeur voor metformine als eerste therapie na uitsluiten van contra-indicaties. Metformine is gecontra-indiceerd bij bejaarden en tijdens de zwangerschap, bij alcoholici, bij patiënten met renale, cardiale of hepatische insufficiëntie, tijdens infectie of chirurgische ingrepen en tijdens de 48 uren vóór een radiologisch onderzoek met inspuiting van joodhoudende contrastproducten. <sup>(6)</sup>

Iedere winst in glycemiecontrole die kan gemaakt worden, zelfs het terugbrengen van een slechte glycemieregeling naar een matige glycemieregeling is een uitdaging die voor de patiënt een grote winst in diabetes complicaties betekent.

#### **4. Belang van bloeddrukcontrole bij preventie van diabetescomplicaties**

Een belangrijke boodschap uit UKPDS kwam uit het laatste deel van de studie waar de vraag gesteld werd of bloeddrukcontrole belangrijk is in type 2-diabetes en zo ja, met welke (farmaceutische) middelen deze moet bekomen worden. <sup>(7, 8)</sup>

##### **4.1. methode**

Hiervoor werden 1148 hypertensieve patiënten (onbehandeld > 160/90 en behandeld > 150/85 mmHg) gerandomiseerd tot losse bloeddrukcontrole (ACE-inhibitor en betablokkers - streefwaarde < 180/105 mmHg) of strikte bloeddrukcontrole (ACE-inhibitor (captopril) of betablokker (atenolon)-streefwaarde < 150/85 mmHg).

##### **4.2. resultaten**

Deze studie verliep over 10 jaar en in tegenstelling tot de glycemie, kon de bloeddruk wel mooi stabiel worden gehouden, met op het einde van de studie een bloeddruk van 154/87 mmHg in de losse en 144/82 mmHg in de strikt controle groep ( $p < 0.0001$ ). Dit verschil in bloeddruk had zelfs nog een ingrijpendere impact op de diabetescomplicaties dan de glycemiecontrole: strikte bloeddrukcontrole gaf een risicoreductie van 24% voor alle diabetes gerelateerde eindpunten ( $p = 0.0046$ ), 32% voor diabetes gerelateerde mortaliteit ( $p = 0.019$ ) en 37% voor microangiopathie ( $p = 0.0092$ ). Opnieuw toonde epidemiologische meta analyse een continuum tussen bloeddruk en complicaties, nl. iedere winst in bloeddrukcontrole geeft een winst in complicaties <sup>(9)</sup>.

Vergelijking van de individuele behandelingsmodaliteiten (ACE-I vs beta-blokker) kon enigszins verrassend geen verschillen aantonen, ook niet op de zachtere eindpunten als retinopathie en microalbuminurie.

##### **4.3. besluit**

Strikte bloeddrukcontrole geeft een reductie in diabetescomplicaties in type 2-diabetes. De manier waarop de bloeddrukregeling wordt bereikt lijkt niet belangrijk te zijn. De winst in voorkomen van complicaties door betere bloeddrukcontrole is niet alleen te zien op macrovasculaire, maar ook op microvasculaire complicaties.

#### **Algemeen besluit**

De belangrijkste boodschap uit de UKPD-studie is het feit dat type 2-diabetes of ernstig genomen moet worden en dat een defaitistische houding onterecht is. Ook in deze soms moeilijk te motiveren populatie is iedere winst die men kan maken op glycemie en bloeddruk, en wellicht ook op andere metabole parameters, een winst op complicaties en dus levensjaren en belangrijker nog levenskwaliteit. Type 2-diabetes vraagt een strikte en globale aanpak.

#### **Tabel 1. relatie tussen H6A1 c en het percentage vermindering van de complicaties.**

1 % winst in H6A1 c geeft		
21 % risico reductie	voor alle diabetes gerelateerde complicaties	$p < 0.0001$
25%	voor diabetes gerelateerde mortaliteit	$p < 0.0001$
17%	voor alle mortaliteit	$p < 0.0001$
18%	voor acuut myocardinfarct	$p < 0.0001$
35%	voor microangiopathie	$p < 0.0001$

## Referenties

1. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diab Care*. 1998 21:296-309.
2. Petrie JR, Cleland SJ, Small M. The metabolic syndrome: overeating, inactivity, poor compliance or 'dud' advice? *Diabet Med*. 1998 15(3):S29-31.
3. UKPDS 33 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998 352:837-853.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 321:405-12.
5. UKPDS 34 Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998 352:854-865.
6. gecommuniceerd geneesmiddelenrepertorium 1999. Belgisch centrum voor farmacotherapeutische informatie.
7. UKPDS 38 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998 317:703-713.
8. UKPDS 39 Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2-diabetes *BMJ* 1998 317:713-720.
9. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2-diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000 321:412-9.