

Intensieve behandeling van type 2 diabetes

Folia Pharmaco Therapeutica, februari 1999, jaargang 26, nummer 2 – pg. 9-12

De intensieve behandeling van type 2-diabetes en de rol ervan in de preventie van cardiovasculaire complicaties op lange termijn krijgen op dit ogenblik veel aandacht.

In verband met type 1 diabetes is in de DCCT-studie ('Diabetes Control and Complications Trial') duidelijk aangetoond dat een intensieve behandeling van de diabetes een gunstig effect heeft op de preventie van complicaties zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie. Er kon echter geen definitief besluit worden getrokken aangaande een eventueel effect van de intensieve behandeling op de macrovasculaire complicaties.

In verband met type 2-diabetes beschikte men tot op heden over een zeer beperkt aantal studies. De controversiële resultaten van de UGDP-studie ('University Group Diabetes Program') werden gepubliceerd in de jaren '70. In deze studie werden 5 behandelingen (dieet, insuliner therapie aangepast in functie van het lichaamsgewicht, insuliner therapie aangepast in functie van de glykemie, tolbutamide en fenformine) vergeleken bij ongeveer 1.000 patiënten met type 2 diabetes. Er werd geen verschil gevonden voor wat het risico op microvasculaire en macrovasculaire complicaties betreft, behalve een verhoging van het risico op cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten behandeld met tolbutamide of met fenformine. [N.v.d.r.: deze resultaten zijn echter onderwerp geweest van discussie, o.a. gezien de ongelijkheid van de groepen].

Recent zijn de resultaten van de UKPDS-studie ('United Kingdom Prospective Diabetes Study') bij type 2 diabetes gepubliceerd en zijn momenteel onderwerp van veel publicaties. De belangrijkste vraagstellingen van deze studie zijn de volgende.

- ◆ Vermindert de nonnaliserings van de glykemie, wat ook de gebruikte behandeling is, het risico op micro- en macrovasculaire complicaties?
- ◆ Is er een specifiek voor- of nadeel verbonden aan het gebruik van een bepaald hypoglykemiërend middel ten opzichte van een ander?
- ◆ Vermindert een strikte controle van de bloeddruk het risico op microvasculaire en macrovasculaire complicaties?
- ◆ Is er een specifiek voordeel of nadeel verbonden aan het gebruik van een inhibitor van het angiotensine-conversie-enzym ten opzichte van een β -blokker?

De UKPDS-studie is een grootschalige studie uitgevoerd over een lange periode. De UKPDS-studie omvat in feite meerdere studies waarvan de belangrijkste hierna worden samengevat.

De UKPDS 33-studie

In dit gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek bij bijna 4.000 patiënten met recent gediagnosticeerde type 2 diabetes werden de effecten van een intensieve behandeling met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline vergeleken met een conventionele behandeling op basis van dieet, voor wat het risico op microvasculaire en macrovasculaire complicaties betreft. Uit de resultaten blijkt dat een intensieve behandeling, of het nu met een hypoglykemiërend sulfamide is of met insuline, het risico op microvasculaire complicaties vermindert, maar dat het de macrovasculaire complicaties weinig beïnvloedt. Geen van deze geneesmiddelen verhoogde het risico op macrovasculaire complicaties, maar wel het risico op

hypoglykemie.

De UKPDS 34-studie

Het doel van dit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij 1.704 obese patiënten met recent gediagnosticeerde type 2 diabetes was na te gaan of een intensieve behandeling met metformine specifieke voor- of nadelen heeft ten opzichte van een conventionele behandeling op basis van dieet alleen of ten opzichte van een intensieve behandeling met chloorpropamide, glibenclamide of insuline. In een bijkomend gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek werd bij 537 obese en niet-obese diabetici nagegaan wat het nut is van het associëren van metformine aan een hypoglykemiërend sulfamide.

De resultaten tonen dat bij obese diabetici een intensieve behandeling met metformine het risico op micro- en macrovasculaire complicaties vermindert ten opzichte van een conventionele behandeling met dieetaanpassing, en dat minder gewichtstoename en hypoglykemie optreedt dan bij een intensieve behandeling met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline. Metformine lijkt dus de eerste keuze te zijn bij obese patiënten. Daarentegen werden noch bij obese noch bij niet-obese patiënten de gunstige effecten van metformine teruggevonden wanneer het geassocieerd werd aan een hypoglykemiërend sulfamide [n.v.d.r.: maar deze analyse werd uitgevoerd bij een subgroep bestaande uit een beperkter aantal patiënten].

De UKPDS 38-studie

In dit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij 1.148 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes werd nagegaan of een strikte controle van de arteriële bloeddruk met een inhibitor van het angiotensine-conversie-enzym, in dit geval captopril, of met een β -blokker, in dit geval atenolol, microvasculaire en macrovasculaire complicaties van diabetes voorkomt. Uit de resultaten blijkt dat een strikte controle van de arteriële bloeddruk ($< 150/85$ mmHg) het risico op de mortaliteit en op microvasculaire en macrovasculaire complicaties van diabetes vennindert, en de progressie van de diabetische retinopathie en de verslechtering van de gezichtsscherpte vertraagt. Een adequate controle van de arteriële bloeddruk lijkt dan ook een prioriteit in de aanpak van type 2 diabetes.

De UKPDS 39-studie

In dit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij dezelfde 1.148 hypertensieve patiënten met type 2 diabetes werd de doeltreffendheid van captopril vergeleken met deze van atenolol voor wat de controle van de arteriële bloeddruk en de preventie van microvasculaire en macrovasculaire complicaties betreft. Uit de resultaten blijkt dat de doeltreffendheid van captopril en atenolol voor wat reductie van de bloeddruk en vermindering van het risico op fatale en niet-fatale microvasculaire en macrovasculaire complicaties betreft, gelijkaardig is. Er zijn dus op basis van deze studie geen aanwijzingen voor een specifiek gunstig of nadelig effect van het ene of het andere geneesmiddel, en de resultaten suggereren dat het de vermindering van de bloeddruk is die belangrijk is, eerder dan het gebruikte geneesmiddel; vaak zijn ook meerdere antihypertensieve geneesmiddelen noodzakelijk om tot een voldoende controle van de bloeddruk te komen. Met atenolol werd een iets hogere gewichtstoename en een lichte verhoging van geglycosyleerd hemoglobine waargenomen tijdens de eerste 4 jaren van de behandeling, maar dit had geen invloed op de reductie van de vasculaire complicaties.

De UKPDS 40-studie

Bij dezelfde 1.148 hypertensieve patiënten als in studies UKPDS 38 en 39 werd de kosten-batenverhouding nagegaan van een strikte controle van de bloeddruk met captopril of met atenolol ten opzichte van een minder strikte controle. Uit de analyse blijkt dat de strikte controle van de bloeddruk de kosten te wijten aan de complicaties vermindert, het optreden van de complicaties vertraagt en een gunstig effect heeft op de overleving. Een strikte controle van de bloeddruk rechtvaardigt zich dus zowel op klinisch vlak als op economisch vlak.

Besluit

De intensieve behandeling van type 2 diabetes vermindert het risico op microvasculaire complicaties; een gunstig effect op de macrovasculaire complicaties is echter niet duidelijk aangetoond (met uitzondering van de groep van obese diabetici behandeld met metformine alleen), waarschijnlijk omwille van het bestaan van de talrijke risicofactoren zoals hypertensie, hyperlipemie en tabagisme.

De UKPDS-studie toont geen belangrijke verschillen tussen de verschillende intensieve behandelingen van type 2-diabetes voor wat de daling van de micro- en macrovasculaire complicaties betreft. Bij obese patiënten is metformine echter doeltreffender gebleken dan een conventionele behandeling voor wat de preventie van deze complicaties betreft. Dit voordeel werd echter niet teruggevonden wanneer metformine werd geassocieerd aan een hypoglykemiërend sulfamide.

Strikte controle van de arteriële bloeddruk vermindert het risico op micro- en macrovasculaire complicaties bij patiënten met type 2 diabetes.

Inhibitoren van het angiotensin-conversie-enzym lijken hierbij niet meer doeltreffend dan β -blokkers.

Naar:

1. *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 352, 837-853 (1998)*
2. *Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 352, 854-865 (1998)*
3. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. Brit. Med. J. 317, 703-713 (1998)*
4. *Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. Brit. Med. J 317, 713-720 (1998)*
5. *Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. Brit. Med. J. 317, 720-726 (1998)*
6. *D. Nathan. Some answers, more controversy, from UKPDS. Lancet 352, 832-833 (1998)*
7. *T. Orchard. Diabetes: a time for excitement and concern. Brit. Med. J. 317, 691-692 (1998)*
8. *C. Mogensen. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. Brit. Med. J. 317, 693-694 (1998)*

Commentaar van de redactie

De aandacht dient gevestigd op het feit dat de gemiddelde leeftijd van de patiënten in de UKPDS-studie 53 jaar bedroeg; voor toepassing bij bejaarde patiënten dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, in het bijzonder omwille van het verhoogde risico op hypoglykemie en orthostatische hypotensie bij een intensieve behandeling van diabetes en een strikte controle van de arteriële bloeddruk.

De β -blokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren. Ze kunnen ook de symptomen van perifere arteriële insufficiëntie verergeren.

In een commentaar in de Lancet [352, 502-503 (1998)] wordt er aan herinnerd dat, zoals verwacht, hypoglykemie frequenter optreedt tijdens intensieve insulinebehandeling van type 1 diabetes dan tijdens een conventionele insulinebehandeling. De auteur vestigt de aandacht op het feit dat het vermijden van hypoglykemie even belangrijk is als het vermijden van hyperglykemie, onder andere omdat een daling van de glykemie, nadien hyperglykemie en verslechtering van de glykemiecontrole kan veroorzaken. Het informeren van de patiënt over de oorzaken van hypoglykemie en de manier waarop deze kan worden vermeden, is dus zeer belangrijk. Het gebruik van een versnapering tussen de maaltijden en bij het slapengaan, alsook het gebruik van een insuline met intermediaire werkingsduur vóór het slapengaan, kunnen nuttig zijn, in het bijzonder om nachtelijke hypoglykemie te vermijden.