

**28<sup>ste</sup> Journées européennes van de SFC, Parijs, januari 2009**

## **Preventie bij diabetici: meer dan het hart**

*André Marquand*

*Bloedvaten & Hart & Longen, maandblad, april 2009, pg.*

De XIX<sup>ste</sup> Journées Européennes van de SFC (Journées Mireille Brochier) hebben plaatsgevonden van 14 tot 17 januari 2009 in het Palais des Congrès de la Porte Maillot in Parijs. Albert-André Hagège (Parijs, Frankrijk) en Nicolas Danchin (HEGP, Parijs, Frankrijk) hebben een satellietsymposium voorgezeten met als thema 'Preventie bij diabetici: meer dan het hart'.

### **Diabetische microangiopathie: een centraal discussiepunt?**

*Bernard Charbonnel (Nantes, Frankrijk)*

Bernard Charbonnel herinnerde eraan dat de prognose bij type 1-diabetici ouder dan 50 jaar en bij type 2-diabetici wordt bepaald door de cardiovasculaire complicaties (CV).

Diabetes is een belangrijke cardiovasculaire risicofactor. Volgens sommige auteurs lopen diabetici een dermate hoog risico dat het in feite van meet af aan om secundaire preventie gaat. Macroangiopathie is niet specifiek, maar microangiopathie getuigt van een chronische en ernstige hyperglykemie.

Microangiopathische complicaties zijn retinopathie, nefropathie en neuropathie. De ernst van die complicaties is zeer wisselend. Alle diabetici ontwikkelen een retinopathie (> 80% na 20 jaar diabetes, 40% ernstige vormen na 30 jaar). Diabetes is de belangrijkste oorzaak van blindheid bij volwassenen <sup>1</sup>. De prevalentie van nefropathie is lager dan 40%. Veel diabetici zullen dus oogafwijkingen krijgen, maar geen nierafwijkingen. Toch is diabetische nefropathie de belangrijkste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie in de ontwikkelde landen <sup>2</sup>. Diabetische neuropathie is eveneens een vaak voorkomende complicatie, maar de definitie ervan is nogal variabel en de prevalentie is niet goed bekend.

Het risico op retinopathie en nefropathie hangt af van de duur van de diabetes, de glykemiecontrole en de BD. Retinopathie getuigt van aantasting van de bloedvaten en dus van een hoog CV-risico (Diabetes Care 2007). Volgens sommige auteurs hebben de micro- en de macroangiopathie een gemeenschappelijke basis: chronische hyperglykemie, postprandiale glykemiepieken en oxidatieve stress. Deze laatste veroorzaakt een disfunctie van het endotheel, die dan verantwoordelijk zou zijn voor de micro- en de macroangiopathie. AHT zal een en ander nog verergeren.

In grote studies is aangetoond dat microangiopathie kan worden voorkomen door een strikte glykemiecontrole, maar de effecten ervan op de klinische CV-evenementen zijn veel minder duidelijk. Als diabetes van meet af aan goed wordt behandeld, kunnen de complicaties worden voorkomen, maar dat effect neemt af met de duur van de diabetes (geheugeneffect). Diabetes moet dus agressief worden behandeld om de kansen van de patiënt te vrijwaren en dat impliceert zowel een strikte glykemiecontrole als een strikte behandeling van de bloeddruk.

### **Het diabetisch oog: een nieuw therapeutisch venster?**

*Pascale Massin (Oftalmologie, CHU Lariboisière, Parijs, Frankrijk)*

De behandeling en de preventie van diabetische retinopathie (DR) stoelen op een strikte controle van de bloeddruk en de glykemie en op laserfotocoagulatie indien nodig (die laatste verlaagt het risico op gezichtsverlies met 50% bij patiënten met een proliferatieve retinopathie en patiënten met een diabetisch macula-oedeem, maar het is een destructieve behandeling). Er bestaat geen specifieke preventieve/curatieve behandeling voor DR. Een intensieve controle van de glykemie verlaagt de incidentie van DR bij type 1-diabetes met 27% en de progressie van de retinopathie met 24 tot 25%<sup>3</sup>. In de UKPDS-studie, die werd uitgevoerd bij type 2-diabetici, vertraagde de progressie met 21% bij een strikte controle van de glykemie<sup>4</sup>, maar de resultaten waren nog beter bij een strikte controle van de BD (144/82 versus 157/87mmHg): daling van de progressie met 34%, daling van de frequentie van lasertherapie met 34% en van het gezichtsverlies met 47% (geen verschil tussen de 13-blokker en de ACE-remmer)<sup>5</sup>.

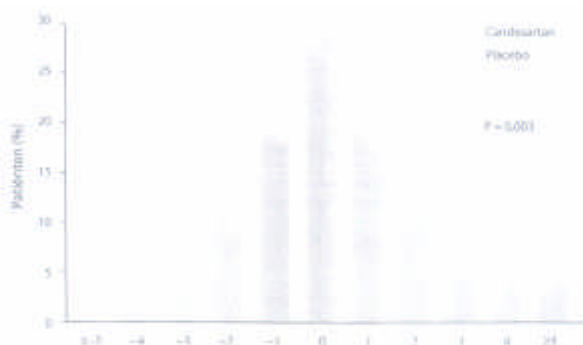
### **Diabetische retinopathie, gevolgen voor de patiënt**

- ⇒ Verlies van onafhankelijkheid.
- ⇒ Problemen bij de uitoefening van de dagelijkse activiteiten zoals lezen, koken, het huishouden doen, hobby's en zich omkleden.
- ⇒ Verlies van rijvaardigheid, vooral 's nachts.
- ⇒ Problemen bij de behandeling van diabetes, zoals lichaamsbeweging, insuline-injecties en metingen van de glykemie.

*KS Coyne, et al. Fam Pract 2004;21:447-53.*

Gezien de recente successen die bij diabetes werden behaald met remmers van het renine-angiotensinesysteem (RAS) (CV en renace bescherming, insulinegevoeligheid...), was het logisch om het effect van RAS-remmers op de DR te evalueren. In de EUCLID-studie<sup>6</sup>, die werd uitgevoerd bij type 1-diabetici met een bloeddruk die toen als normaal werd beschouwd (BD < 155/90mmHg), verlaagde tisinoprit 10mg/d de progressie van de DR met 50% (p = 0,02) en de progressie naar proliferatieve DR met 20% (p = 0,03), maar dat was niet het primaire eindpunt.

Figuur 1: Veranderingen van de ETDRS-scores in de DIRECT-Protect 2-studie van de inclusie tot de laatste consultatie onder candesartan of een placebo.



Hyperglykemie veroorzaakt een accumulatie van geglycosyleerde producten (Advanced Glycation End-Products), oxidatieve stress, ontstekingsverschijnselen en endotheeldisfunctie en verhoogt de afgifte van VEGF. Het is aangetoond dat toediening van een angiotensine II-receptorantagonist die mechanismen afremt.

Uitgaand van die gegevens werd de DIRECT-studie (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial) op touw gezet, waarin candesartan (16 tot 32mg/d) werd vergeleken met een placebo bij bijna 5.000 patiënten met een normaalalbuminurie die gedurende 3 jaar werden gevolgd. De studie bestond uit 3 delen:

PREVENT 1 (1.421 type 1-diabetici zonder DR), PROTECT 1 & 2 (3.810 type 2-diabetici met DR en een normale of verhoogde bloeddruk; HbA1c: 8,2%). De retinopathie werd ingedeeld volgens de ETDRS-score (van 10, geen DR, tot 91, proliferatieve DR). De resultaten van die studie werden gepubliceerd in de Lancet<sup>7,8</sup>.

In de DIRECT-Prevent 1-studie evolueerde de DR goed onder candesartan: een evolutie met twee stadia op de ETDRS-score werd afgeremd met 18% ( $p = 0,0508$ ; primair eindpunt) en een evolutie met 3 stadia (= progressie) met 35% ( $p = 0,003$ ) (post-hoc). In de DIRECT-Protect 1-studie kon geen duidelijke afremming van de DR worden waargenomen na gemiddeld 11 jaar diabetes. In de DIRECT-Protect 2-studie verhoogde candesartan de regressie van de retinopathie met 34% bij type 2-diabetici ( $p = 0,009$ ). Bij combinatie van de 3 delen van de studie werd vastgesteld dat de ETDRS-scores meer verbeterden onder candesartan dan onder de placebo ( $p = 0,003$ ) (Figuur 1).

## **Wat staat ons te doen in de cardiologische praktijk na DIRECT?**

*Xavier Girerd, (La Pitié, Parijs, Frankrijk)*

Xavier Girerd wees tot slot op de voordelen van candesartan (32mg/d):

- 1) verdere daling van de BD met 4,3/2,5mmHg bij de patiënten met een behandelde hypertensie en met 2,9/1,3mmHg bij de patiënten die niet werden behandeld, in de DIRECT-Protect 2-studie;
- 2) de daling van de bloeddruk zou een gunstig effect kunnen hebben op de DR;
- 3) het HbA1c-gehalte bij inclusie was een determinant van progressie van de DR;
- 4) candesartan 32mg/d (Atacand = angiotensine II blokker) was even veilig als de placebo.

De arts kan de volgende boodschappen halen uit de DIRECT-studie:

- 1) opsporing van DR;
- 2) optimale behandeling van de bloeddruk (lagere streefbloeddruk bij diabetici);
- 3) angiotensine II-receptorantagonisten in hoge dosering voorschrijven bij type 1-diabetici met een normale bloeddruk;
- 4) candesartan 32mg/d kan bij sommige patiënten een gunstig effect hebben op de DR.

### ***Sleutelboodschappen van DIRECT***

- ⇒ Er was een sterke tendens tot daling van de incidentie van DR bij type 1-diabetici onder candesartan (-18%,  $p = 0,0508$ / -35%,  $p 0,0034$ ).
- ⇒ Meer dan 75% van die diabetici die aanvankelijk een normale bloeddruk hadden, verdroeg candesartan 32mg/d en de algemene veiligheid was uitstekend.
- ⇒ Er was een tendens tot minder progressie van de DR bij type 2-diabetici onder candesartan (-13%,  $p = 0,2$ ) en de waarschijnlijkheid van regressie steeg met 34% ( $p = 0,009$ ).
- ⇒ Op het einde van het DIRECT-programma was het niveau van de DR gunstig geëvolueerd onder candesartan.

### **Referenties**

1. PI Watkins. BMI 2003;326:924-6.
2. K Rossing, et al Diabetes Care 2003;26:150-5.
3. DCCT. N Engl J Med 1993;329:977-86.
4. Lancet 1998;352:837-53.
5. BMJ 1998;317-708-71
6. N Chatuverdi, et al. Lancet 1998;351:28-31.
7. Lancet 2008;372:1385-93 voor DIRECT- Protect 2.
8. Lancet 2008;372:1394-402 voor DIRECT-Prevent 1 en Protect 1.