



Diabetes en hart- en vaatziekten: een hels duo

Naar een gesprek met Jean Ducobu*

Jean Ducobu



Keywords: diabetes – cardiovascular risk – follow-up – treatment

Verwachte explosie

België telt ongeveer 300.000 patiënten met type-2-diabetes. Dat is een zeer groot aantal, maar gezien de epidemie van obesitas die we meemaken, zal dat cijfer de komende jaren nog stijgen. Het is dan ook geen toeval dat de Werelddag van diabetes – jaarlijks op 14 november – dit jaar gewijd zal zijn aan de dubbele epidemie van diabetes en obesitas.

Hart- en vaatziekten zijn de meest voorkomende complicatie van diabetes. In de Verenigde Staten is 77% van de ziekenhuisopnames wegens een chronische diabetescomplicatie toe te schrijven aan een cardiovasculair probleem. De voor de leeftijd gecorrigeerde cardiovasculaire mortaliteit is 2- tot 3-maal hoger bij diabetes (x2 bij mannen en x4 bij vrouwen, die dus een bijzonder zware tol betalen). De cardiovasculaire complicaties treden vroeger op en hebben een slechtere prognose, in die mate zelfs dat sommige auteurs zoals Haffner van mening zijn dat het risico van CV-mortaliteit even hoog is bij diabetespatiënten zonder cardiovasculaire antecedenten als bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct. Wat het totale cardiovasculaire risico betreft, worden diabetespatiënten dan ook *d'office* ondergebracht in de hoogrisicogroep, die het intensiefst moet worden behandeld.

Bij gebrek aan een doeltreffende preventie (en we zien niet goed in hoe een zo ingewortelde levenswijze op korte termijn zal veranderen) zal de epidemie van diabetes de incidentie van hart- en vaatziekten sterk verhogen.

Diabetes neemt epidemische proporties aan. Diabetespatiënten zullen dus een almaar groter deel van het cardiologische cliënteel uitmaken. Daarom heeft de ALFEDIAM richtlijnen uitgevaardigd voor de behandeling van diabetespatiënten die door een cardioloog worden gezien. We hebben ze besproken met Prof. Jean Ducobu, diensthoofd interne geneeskunde aan het CHU Tivoli en hoofdredacteur van de Belgian Lipid Club Letter.

Tabel 1: Klinische identificatie van het metabool syndroom.

Risicofactor	Drempelwaarde
Abdominale obesitas*	Tailleomtrek**
Mannen	>102cm
Vrouwen	>88cm
Triglyceriden	≥150mg/dl
HDL-C	
Mannen	<40mg/dl
Vrouwen	<50mg/dl
BD	≥130/≥85mmHg
Nuchtere glykemie	≥110mg/dl

* Overgewicht en obesitas zijn geassocieerd met insulineresistentie en het metabool syndroom. Androïde obesitas correleert echter beter met het syndroom dan de BMI. Daarom wordt aanbevolen de tailleomtrek te meten om een metabool syndroom te diagnosticeren.

** Mannen met een tailleomtrek van 94 tot 102cm kunnen mettertijd metabole risicofactoren vertonen; ook zij zouden hun levensstijl moeten aanpassen.

Naar het NCEP III. JAMA 2001;285:2486-97.

De diagnose wordt te weinig gesteld

Veel diabetespatiënten weten niet eens dat ze diabetes hebben. De meeste mensen kennen hun lengte, hun gewicht, hun bloeddruk en zelfs hun cholesterol, maar weinigen kennen hun glykemie.

Het risico van type-2-diabetes bij iemand wiens beide ouders diabetes hebben, bedraagt 80%. In tegenstelling tot wat nogal eens wordt gedacht, is **de genetische component** belangrijker bij type-

2-diabetes dan bij type-1-diabetes; bij type-1-diabetes is het risico niet hoger dan 15% als beide ouders de ziekte hebben. De genetische aanleg zal zich gemakkelijker uiten als de omgevingsdruk hoog is. Onder omgevingsdruk verstaan we vooral een vetrijke voeding en een zittend leven. De diabetes kan een opzichzelfstaande ziekte zijn, maar kadert meestal in een ruimer metabool syndroom. Dat laatste wordt gedefinieerd door minstens 3 cardiovasculaire risicofactoren (**Tabel 1**).

In een Amerikaanse studie die werd uitgevoerd bij 3.266 patiënten die een coronariografie hadden ondergaan, vertoonde 17,9% een miskende diabetes; bij 17% van de patiënten was de diagnose wel reeds gesteld. Met andere woorden, **meer dan een derde van de patiënten leed aan diabetes, maar de helft daarvan wist het niet** (G Taubert, *et al.* Am J Heart 2003;145:285-91). Patiënten met een cardiovasculair risico moeten dus worden gescreend op diabetes.

Type-2-diabetes veroorzaakt in het begin vaak geen symptomen en kan dus vele jaren onopgemerkt blijven.

Bij alle volwassenen ouder dan 25 jaar zou dus de nuchtere glykemie moeten worden gemeten, zeker als er familiale antecedenten van diabetes zijn of minstens een cardiovasculaire risicofactor en tekenen van atherosclerose.

* Interne geneeskunde, CHU Tivoli, La Louvière



De **frequentie van controle** is de volgende: als de nuchtere glykemie < 100mg/dl is, kan men 3 jaar wachten alvorens een nieuwe meting te verrichten; bij een nuchtere glykemie van 100 tot 126mg/dl (stadium van matige nuchtere hyperglykemie; in dat stadium is het CV-risico verhoogd en bedraagt de kans op ontwikkeling van diabetes 50%): om het jaar meten; als de nuchtere glykemie bij 2 metingen \geq 126mg/dl is, kan men de diagnose van diabetes stellen. Een nuchtere glykemie \geq 126mg/dl verhoogt de kans op vasculaire, renale en oogcomplicaties. Het zijn trouwens die laatste die de drempel bepalen. Een glykemie \geq 200mg/dl op een willekeurig tijdstip van de dag met vermagering, zwakte of polyurie en polydipsie getuigt eveneens van diabetes. Men dient dan de geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}) te meten en een volledige balans op te maken van de eventuele complicaties, vooral de cardiovasculaire complicaties.

De ervaring leert dat een glykemie van ongeveer 150mg/dl soms wordt verwaarloosd. Moet het nog gezegd: **lichte diabetes bestaat niet!** Elke diabetes moet serieus worden behandeld. Dus ook als de glykemie niet torenhoog is...

Om de diagnose te stellen, moet men enkel de nuchtere glykemie meten.

Behandeling: beginnen met niet-farmacologische maatregelen

Een zittend leven en een te rijke voeding werken diabetes in de hand. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de richtlijnen pleiten voor dieetmaatregelen (**Tabel 2**) en meer lichaamsbeweging (**Tabel 3**).

Enkele kilo's vermageren heeft een gunstig effect op de glykemie, de bloeddruk en de serumlipiden. In een kleine studie die werd uitgevoerd bij 35 patiënten met type-2-diabetes hebben LK Heilbron et al (Diabetes Care 1999;22:889-95) aangetoond dat een caloriearm dieet (1.600kcal/d) gedurende 3 maanden resulteerde in een gewichtsverlies van 6,6kg maar ook in een daling van de nuchtere glykemie, het HbA_{1c}, de insulinespiegel, de SBD en de DBD met respectievelijk 14, 14, 27, 7 en 10%. De recente DPP-studie heeft aangetoond dat niet-farmacologische

Toxiciteit van glucose

Diabetes is op zich reeds gevaarlijk. De cardiovasculaire weerslag van diabetes hangt niet enkel af van de ontwikkeling van de verschillende componenten van het metabool syndroom. Een herhaaldelijk verhoogde glykemie heeft een rechtstreeks toxisch effect. Vooreerst op de vetten, met vorming van zeer schadelijke geoxideerde en geglycosyleerde metabolieten, en ook op de microcirculatie. De belangrijkste vier mechanismen zijn:

1) De metabole polyolpathway, waarbij hyperglykemie leidt tot een stijging van het intracellulaire glucosegehalte. Dat activeert een metabole pathway die normaal veeleer bijkomstig is bij mensen zonder diabetes. Daarbij wordt glucose door aldosereductase omgezet in sorbitol. Accumulatie van sorbitol verhoogt onder meer de druk in de haarvaten van het netvlies en de glomeruli (via een osmotisch effect). Vandaar het nut van bepaalde antihypertensiva.

2) De glycatie van eiwitten. Dat biochemische proces verloopt in 3 grote fasen. Het teveel aan glucose bindt aan bepaalde aminozuren. Die reactie is reversibel als het glucosegehalte weer daalt. Die complexen ondergaan een eerste chemische herschikking met vorming van ketoamines of vroege glycatieproducten. Die tweede reactie is weinig reversibel. Het bekendste ketoamine is geglycosyleerd hemoglobine (**HbA_{1c}**). Diverse chemische herschikkingen monden ten slotte uit in de vorming van **gevorderde glycatieproducten** (*advanced glycation end products*, AGE). De accumulatie van AGE's is irreversibel, ook als de glykemie weer normaal wordt. Het glycatieproces treft alle weefsel- en bloedeiwitten (collageen, lipoproteïnen, albumine...). Het veroorzaakt functionele en structurele afwijkingen die resulteren in een versnelde veroudering van de weefsels (die natuurlijk irreversibel is; vandaar het belang van een vroege opsporing). Het vaatendotheel heeft in sterke mate te lijden van dat pathofysiologische mechanisme.

3) De auto-oxidatieve glycosylering: het teveel aan glucose ondergaat auto-oxidatie met vorming van zeer reactieve stoffen die de eiwitten belagen.

4) Op moleculair niveau ten slotte blijkt uit recente gegevens dat het teveel aan glucose rechtstreeks of onrechtstreeks de expressie van veel proteïnen beïnvloedt.

Die mechanismen spelen een rol in de pathogenese van diabetesische retinopathie, polyneuropathie en nefropathie, die zelf een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor is. Afwijkingen van de microcirculatie zouden bepaalde kenmerken van het coronariaalijden bij diabetespatiënten kunnen verklaren. Vooreerst is er een anatomisch verschil: diabetespatiënten vertonen vaker meer distale letsels en een volledige occlusie van de kransslagaders dan patiënten zonder diabetes. Ook de klinische presentatie is anders: frequenter asymptomatische vormen en een niet-onbelangrijk aantal stille infarcten.

maatregelen het risico van diabetes met 58% verlagen bij patiënten met prediabetes, wat dus beter is dan het effect van metformine (DPP research group. NEJM 2002; 346: 393-403).

Medicamenteuze behandeling

De medicamenteuze behandeling heeft een dubbel doel: **de glykemie en de cardiovasculaire risicofactoren controleren**.

Glykemiecontrole

Nadat de diagnose van diabetes gesteld is, moet enkel het **HbA_{1c}** worden gedoseerd bij het volgen van de behandeling. Het HbA_{1c}-gehalte weerspiegelt de gemiddelde glykemie van de laatste 3 maanden en hangt niet af van de glykemieschommelingen. Daarom moet de patiënt niet nuchter

zijn. Het HbA_{1c} wordt het best om de 3 tot 4 maanden gemeten.

De metabole controle is (echt) goed bij een HbA_{1c} \leq 6,5% (normaal < 6%). De behandeling moet dan niet worden aangepast (behalve in geval van hypoglykemie onder behandeling met insuline of sulfonylureumderivaten). De metabole controle is slecht als het HbA_{1c} bij 2 opeenvolgende controles hoger is dan 8%. Dan moet de behandeling worden aangepast. Als het HbA_{1c} bij 2 metingen tussen 6,6 en 8% ligt, zal het therapeutische beleid afhangen van de verhouding tussen de voordelen van een betere glykemiecontrole en de risico's van de behandeling.

In de praktijk **wordt gestreefd naar een HbA_{1c} \leq 7%**.



Tabel 2: Dieetmaatregelen.

- 3 maaltijden per dag nemen
- Niet snoepen tussen de maaltijden
- Minder vet eten
- Vooral minder vet gebruiken uit vet vlees, fijne vleeswaren, volle zuivelproducten zoals kaas, boter en slagroom, maar ook uit vetrijk voedsel zoals gefrituurd eten, pindanootjes en andere oliehoudende vruchten, chocolade, gebakjes, luxebroodjes, aperitiefhapjes. Geef de voorkeur aan mager vlees (varkensfilet, gevogelte zonder vel), magere of halfvolle zuivelproducten
- Meer vis eten
- Bereid het eten met plantaardige vetstoffen die veel mono-onverzadigde (olijf-, arachide- of koolzaadolie) of poly-onverzadigde (zonnebloem-, druivenpit- en maïsolie) bevatten en weinig verzadigde vetzuren. Geef de voorkeur aan vetstoffen die veel n3-poly-onverzadigde vetzuren (koolzaad) bevatten.
- Bak bij voorkeur zonder vet
- Niet meerdere vette voedingsmiddelen gebruiken bij dezelfde maaltijd
- Voldoende koolhydraten eten
- Meer zetmeelhoudende producten (complexe koolhydraten) gebruiken
- Fruit eten (eenvoudige suikers)
- De koolhydraten spreiden over de verschillende maaltijden
- De hoeveelheid hangt af van de mate van lichaamsbeweging en de leeftijd
- Producten die gezoet zijn met saccharose (tafelsuiker) zijn niet verboden, vooral als ze op het einde van de maaltijd worden gegeten (substitutie)
- Alleen suikerhoudende dranken zijn verboden, behalve bij hypoglykemie
- Zoetstoffen zijn nuttig
- Vezelrijke voedingsmiddelen eten: een stuk fruit en/of groene groenten bij elke maaltijd, volle granen en peulvruchten
- Alcohol: men mag 2 glazen wijn per dag drinken. Dat dient te gebeuren bij de maaltijden (alcohol draagt bij aan hypoglykemie). Opgelet voor interacties met orale antidiabetica.
- Diabetespatiënten moeten brood eten, maar het brood moet over de verschillende maaltijden worden verdeeld

Naar de aanbevelingen van de ALFEDIAM

Tabel 3: Diabetes en lichaamsbeweging.

- Lichaamsbeweging aangepast aan de mogelijkheden van de patiënt
- Regelmatige lichaamsbeweging
- Meer lichaamsbeweging nemen in het dagelijkse leven (stevig doorstappen in plaats van zich met de auto te verplaatsen, de trap nemen in plaats van de lift...) en in de vrije tijd.
- Sporten verdient aanbeveling waar mogelijk. Uithoudingssporten zijn aan te raden: trekking, joggen, fietsen, zwemmen, golf, langlaufen
- 30 tot 60min lichaamsbeweging 2- tot 3-maal per week is wenselijk

Naar de aanbevelingen van de ALFEDIAM

De **glykemie** meten heeft maar zin op het ogenblik dat de behandeling wordt aangepast (bijvoorbeeld bij het opstarten van een sulfonylureumderivaat of insuline) of in een acute situatie (infectie of voorschrijven van diabetogene geneesmiddelen zoals corticoïden).

Tabel 4 toont de relatie tussen de gemiddelde glykemie en het HbA_{1c}. Zoals u kunt zien, komt een verandering van het HbA_{1c} met 1% overeen

met een variatie van de gemiddelde plasmaglykemie met 35mg/dl.

Pathofysiologische mechanismen

Het natuurlijke verloop van type-2-diabetes wordt bepaald door het optreden van insulineresistentie (genetisch, verworven of beide tegelijk) en een progressief deficit van de insulinesecretie. Het respectieve aandeel en de chronologie van beide mechanismen verschillen van de ene patiënt tot de andere.

Tabel 4: Correlatie tussen gemiddelde glykemie en HbA_{1c}.

HbA _{1c} (%)	Gemiddelde plasma glykemie (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

Naar CL Rohlfing et al. (DCCT-studie).
Diabetes Care 2002;25:275-8.

Maar een rijke voeding en een zittend leven werken de ontwikkeling van metabole insulineresistentie in de hand. Zolang de β -cellen nog normaal werken, kan de homeostase nog worden gehandhaafd door een compensatoire hyperinsulinemie. Men vindt dus insulineresistentie en hyperinsulinemie bij mensen die nog een normale glucosetolerantie hebben voor ze diabetes krijgen. Kenmerkend voor de overgang van prediabetes naar type-2-diabetes zijn 3 veranderingen: **1)** verminderde functie van de β -cellen van het pancreas en minder compensatoire insulinesecretie; **2)** verhoogde glucoseproductie in de lever, waarschijnlijk door afwijkingen in de glucagonsecretie en de grote hoeveelheid circulerende vrije vetzuren; **3)** verergering van de insulineresistentie bij diabetespatiënten in vergelijking met patiënten met prediabetes. De belangrijkste afwijking van het pancreas is een afname van de vroege fase en van het pulsatiele karakter van de insulinesecretie. Het geringere effect van insuline op de doelweefsels is toe te schrijven aan een gebrekkige werking van de insulinerceptor, gestoorde post-receptormechanismen en een overmatige opslag van vetten in de lever en de spieren.

De medicamenteuze behandeling is dan ook gericht op de insulineresistentie en/of het secretiedeficit.

Behandeling met orale antidiabetica

Orale antidiabetica vormen een aanvulling op de niet-farmacologische maatregelen. Ook dan moet geregeld worden nagegaan of de niet-farmacologische maatregelen goed worden gevolgd, zeker



voor men overweegt een medicamenteuze behandeling te starten of de dosis te verhogen. Men begint met een monotherapie. Als die onvoldoende blijkt te zijn, wordt de dosis verhoogd. Als ook dat onvoldoende resultaat oplevert, dient men over te schakelen op een bitherapie, veeleer dan het antidiabeticum te vervangen door een ander (geen verbetering van het glucose-evenwicht). Uitgezonderd als geen resultaat wordt geboekt met α -glucosidaseremmers; in dat geval wordt aangeraden over te schakelen op metformine, een sulfonylureumderivaat of een glitazon in monotherapie alvorens een bitherapie te starten. Het is niet aangewezen meteen met een bitherapie te starten.

Als een behandeling met orale antidiabetica mislukt, dient men over te schakelen op insuline.

Pro memore, de 4 klassen van orale antidiabetica die in **monotherapie** kunnen worden ingezet, zijn de biguaniden, de sulfonylureumderivaten en verwante stoffen (glinides), de α -glucosidaseremmers en de glitazonen.

De klasse van de **biguaniden** telt maar een product: metformine. Metformine veroorzaakt geen hypoglykemie: het stimuleert immers de insulinesecretie niet, maar vermindert de insuline-resistentie door de glucoseproductie in de lever te verminderen. Het pancreas moet dan minder insuline produceren om de insulineresistentie op te vangen en raakt minder snel uitgeput. De UKPDS-studie heeft aangetoond dat metformine bij patiënten met overgewicht de aan diabetes gerelateerde mortaliteit met 42% verlaagt, de totale mortaliteit met 36% en de incidentie van diabetescomplicaties met 32% (Lancet 1998;352:854-65). Metformine heeft ook een licht eetlustremmend effect en veroorzaakt daardoor minder gewichtstoename dan de sulfonylureumderivaten en insuline. Metformine geniet de voorkeur bij patiënten met overgewicht. Contra-indicaties zijn nierinsufficiëntie (GFR < 60ml/min.), maar ook leverinsufficiëntie, injectie van jodiumhoudende contraststoffen en om het even welke acute decompensatie zoals myocardinfarct en hartinsufficiëntie. Coronarialijden en hartinsufficiëntie zijn geen contra-indicatie voor

metformine, maar de aandoening moet wel gestabiliseerd zijn.

Sulfonylureumderivaten (glibenclazide, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidon) stimuleren de insulinesecretie en kunnen dus hypoglykemie veroorzaken. Daarom wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verhogen op geleide van de glykemie (gemeten in het laboratorium of bij zelfmonitoring). Sulfonylureumderivaten mogen niet worden gebruikt bij nier- of leverinsufficiëntie. Ook de **gliniden** stimuleren de insulinesecretie, maar hebben een kortere werkingsduur en zijn aangewezen om de postprandiale glykemie te controleren. Ze mogen niet worden gecombineerd met sulfonylureumderivaten (want ze hebben hetzelfde werkingsmechanisme) en kunnen hypoglykemie veroorzaken. De enige vertegenwoordiger van die klasse is repaglinide. Repaglinide mag worden voorgeschreven bij nierinsufficiëntie.

α -glucosidaseremmers (acarbose) verminderen de absorptie van complexe koolhydraten en veroorzaken geen hypoglykemie. Ze verminderen vooral de postprandiale glykemiepieken, die mogelijk het vasculaire risico verhogen. Ze zijn wat minder krachtig dan de andere klassen.

Glitazonen (pioglitazon, rosiglitazon) verbeteren de insulinegevoeligheid, vooral van de spieren, door een effect op de PPAR- γ -receptoren en stimuleren de insulinesecretie. Ze verbeteren het HbA_{1c} met gemiddeld 1%. De leverenzymen moeten worden gevolgd. Troglitazon, de eerste vertegenwoordiger van die klasse, werd immers uit de handel genomen wegens enkele gevallen van acute leverinsufficiëntie. Nierinsufficiëntie is geen contra-indicatie voor pioglitazon. Rosiglitazon mag worden gebruikt bij matige nierinsufficiëntie.

Als de glykemie onvoldoende onder controle is met een monotherapie, wordt overgeschakeld op een **bitherapie**. Een klassieke bitherapie is de combinatie van metformine + sulfonylureumderivaat. Andere mogelijkheden zijn een combinatie van metformine + glitazon of een sulfonylureumderivaat + glitazon. Men kan ook een bitherapie

geven met een glinide in plaats van een sulfonylureumderivaat of met een α -glucosidaseremmer. In meerdere studies werden bemoedigende resultaten behaald met een tritherapie (sulfonylureumderivaat + metformine + glitazon), maar er zijn nog onvoldoende gegevens daarover.

Insulinetherapie

Door progressie van de ziekte moet vroeg of laat vaak worden overgeschakeld op insuline. De patiënt is daar bang voor, en daardoor wordt vaak te lang gewacht vooraleer insuline te starten. Dat heeft dan weer tot gevolg dat de diabetes soms zeer lange tijd onregelmatig is, met alle nadelige gevolgen van dien voor de doelorganen. Insulinetherapie is trouwens veel minder zwaar geworden dankzij de aanwinsten op het gebied van insulines, insulinepennen en meettoestelletjes. Bovendien is een insulinetherapie gemakkelijker dan orale antidiabetica (sulfonylureumderivaten bij nierinsufficiëntie bijvoorbeeld). Want de patiënt moet al zoveel orale geneesmiddelen innemen, wat vaak ten koste gaat van de therapietrouw. Meerdere teams starten dan ook vrij snel met insuline.

De nieuwe insulineanalogen met een ultrasnelle (aspart, lispro) of trage (detemir, glargine) werking geven een minstens even goede glykemiecontrole als de klassieke insulines en verbeteren het levenscomfort. Bij een insulinetherapie met 4 injecties per dag zijn de ultrasnelle analogen zeer nuttig om het leven te versoepelen (bijvoorbeeld als men 's morgens wil uitslapen of als men iets extra's wil eten). De traagwerkende analogen veroorzaken dan weer minder hypoglykemie 's nachts en minder hyperglykemie bij het opstaan.

Een diabetespatiënt die met insuline wordt behandeld, zou minstens tweemaal per jaar door een diabetoloog moeten worden gezien.

Bij bejaarden wordt vaak de voorkeur gegeven aan insuline. De hypoglykemie die kan optreden onder sulfonylureumderivaten, zeker bij nierinsufficiëntie, is ernstiger dan een hypoglykemie die optreedt onder insuline: de hypoglykemie duurt immers langer en dreigt een vasculaire of neurologische decompensatie te veroorzaken.



Aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren

Arteriële hypertensie

Controle van de bloeddruk is even belangrijk als de glykemiecontrole om micro- en macroangiopathische complicaties van diabetes te voorkomen. Daarbij dient te worden gestreefd naar een bloeddruk < 130/85mmHg. Het allerbelangrijkst is de bloeddruk die wordt bereikt, maar het type antihypertensivum blijkt ook van belang te zijn. Zo start men de behandeling het best met een geneesmiddel dat het renine-angiotensinesysteem blokkeert (ACE-remmer of sartan, zie studies HOPE, MICRO-HOPE, LIFE, PROGRESS), en daarna voegt men er een diureticum aan toe (synergistische combinatie), temeer daar diabetes water- en zoutretentie in de hand werkt. Bij een combinatietherapie gaat de voorkeur uit naar thiazidediuretica. Er is geen contra-indicatie voor het gebruik van β -blokkers (bij voorkeur cardioselectieve β -blokkers bij diabetespatiënten), ook bij patiënten die met insuline worden behandeld, en patiënten met atheromatose. Meestal is een combinatie van meerdere antihypertensiva noodzakelijk.

Dyslipidemie

De kenmerken van dyslipidemie bij type-2-diabetes zijn hypertriglyceridemie, een lage HDL-C en een toename van de kleine dichte LDL-partikels. De verhoogde uitstroom van vrije vetzuren uit het viscerale vetweefsel en de geringere opname van vrije vetzuren door de spieren (opname die wordt gemedieerd door insuline) verhogen de VLDL-productie in de lever. De verhoogde productie van triglyceriderijke lipoproteïnen en de geringere klaring door het lipoproteïnolipase zijn verantwoordelijk voor de hypertriglyceridemie bij diabetes.

Een slechte glykemiecontrole verhoogt de dyslipidemie bij diabetes (JA Beckman et al. JAMA 2002;287:2570-81). In de secundaire cardiovasculaire preventie heeft de 4S-studie aangetoond dat diabetespatiënten meer baat vinden bij een behandeling met (simva)statine dan patiënten zonder diabetes. In de primaire preventie hebben simvastatine en atorvastatine hun doeltreffend-

heid bewezen, ongeacht de initiële LDL-C-spiegel (studies HPS en CARDS). Een combinatietherapie met een statine en ezetimibe, een geneesmiddel dat de cholesterolabsorptie in de darmen blokkeert, resulteert in **1)** betere serumlipiden, **2)** een groter aantal patiënten dat de streefwaarden bereikt. De klinische impact van die combinatietherapie moet nog worden onderzocht. Fibraten (beza-, cipro- en fenofibraat) verhogen de HDL-C en verlagen de triglyceriden. Ze zijn dus zeker van nut bij de behandeling van de dyslipidemie bij diabetes/metabool syndroom. Bovendien worden ze goed verdragen.

Indien HDL-C < 35mg/dl en/of TG > 300mg/dl is verwijzing naar een specialist aangewezen.

Roken

Een volledige en definitieve rookstop is stellig aan te bevelen. Nicotinevervangers zijn toegelaten.

Overgewicht

Bij patiënten die onvoldoende gewicht verliezen met enkel een verandering van levensstijl, moet medicatie worden overwogen om te vermageren. De twee geneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor de behandeling van overgewicht en obesitas (orlistat en sibutramine) kunnen bijdragen aan gewichtsverlies op lange termijn. De recente XENDOS-studie heeft aangetoond dat een behandeling met orlistat het risico van type-2-diabetes bij obese patiënten aanzienlijk verlaagt.

Plaatjesaggregatieremmers

Er zijn redenen om acetylsalicylzuur in lage dosis (≤ 100 mg/d) voor te schrijven bij diabetespatiënten. Hoe meer risicofactoren, hoe beter de risicobatenverhouding. En dat zal dus zeker zo zijn bij AHT of cardiovasculaire antecedenten.

Een speciale situatie: acuut myocardinfarct

Hyperglykemie komt frequent voor bij patiënten die een acuut vasculair accident ontwikkelen, ook zonder antecedenten van diabetes. De hyperglykemie is een aanpassingsfenomeen dat ervoor zorgt dat de hersenen, de rode bloedcellen en de beschadigde weefsels voldoende glucose krijgen.

Maar op lange termijn heeft hyperglykemie schadelijke effecten die het initiële voordeel tenietdoen. Een glykemie bij opname > 120mg/dl is een onafhankelijke risicofactor van mortaliteit een maand na het acute myocardinfarct. Als een patiënt met een coronair accident bij opname een $HbA_{1c} > 6,5\%$ heeft, mag de diagnose van diabetes worden gesteld. Het HbA_{1c} weerspiegelt immers de gemiddelde glykemie van de laatste 3 maanden en wordt niet beïnvloed door het bovenvermelde beschermingsmechanisme.

Bij een acuut coronair accident wordt aanbevolen de orale antidiabetica stop te zetten en over te schakelen op insuline in samenwerking met een eenheid voor diabetologie. Intensieve insulinetherapie verhoogt de overleving en verkort de duur van het ziekenhuisverblijf (zie DIGAMI-studie). Dat is waarschijnlijk niet alleen te danken aan een correctie van de hyperglykemie (met daardoor een daling van de vrije vetzuren), maar ook aan de insuline zelf. Insuline zou ontstekingsremmende eigenschappen en gunstige effecten op de endotheelfunctie hebben. Een goede controle van de diabetes bij een sternotomie verlaagt voorts significant het risico van postoperatieve mediastinitis. Tijdens de acute fase moet de gemiddelde glykemie lager worden gehouden dan 200mg/dl. Daarvoor moet de glykemie regelmatig worden gemeten op capillair bloed. Later kan worden overgeschakeld op meerdere insuline-injecties per dag afhankelijk van de kenmerken van de patiënt. Ook de duur van de insulinetherapie moet individueel worden bepaald.

Zodra de cardioloog vindt dat de cardiale toestand van de patiënt stabiel is en na controle van de nierfunctie kan weer worden overgeschakeld op orale antidiabetica waaronder metformine.

Tijdens de **stabiele periode** moeten alle diabetespatiënten worden behandeld met een combinatie van een statine, acetylsalicylzuur en een RAS-remmer. Type-2-diabetes is geen contra-indicatie voor β -blokkers, ook als de patiënt met insuline wordt behandeld. De fase na een myocardinfarct of een acuut coronair accident leent zich overigens goed voor een intensievere correctie van de risico-



factoren en regeling van de diabetes. Dat is ook een goede gelegenheid om de patiënt voor te stellen definitief over te schakelen op insuline. Het is niet omdat de diabetes beter onder controle is, dat men bang moet zijn voor hypoglykemie. Bovendien is niet bewezen dat hypoglykemie schadelijk is voor het myocard.

Men kan ook een verblijf op de diabetesafdeling voorstellen om de patiënt beter voor te lichten. Cardiovasculaire revalidatie is bijzonder wenselijk (gunstige metabole effecten).

diabetische glomerulosclerose. Diabetes is de frequentste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie: bijna de helft van de dialysepatiënten lijdt aan diabetes.

De nierfunctie gaat geleidelijk achteruit, maar eerst treedt microalbuminurie op (30-300mg/24 uur). Een type-2-diabetespatiënt met microalbuminurie loopt een 3-maal hoger cardiovasculair risico. In dat stadium dient men in te grijpen om de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen (uitstel van dialyse). ACE-remmers

Als er geen contra-indicaties zijn, moet men plaatjesaggregatieremmers voorschrijven. Die verlagen de incidentie van cardiovasculaire incidenten en van myocardinfarct.

Atheromatose van de onderste ledematen

Diabetes is een onafhankelijke risicofactor van perifere vaatlijden. Als het HbA_{1c} met 1% stijgt, stijgt het risico van perifere arterieel lijden met 28%. Vaak vertonen de patiënten ook een diabetische neuropathie, waardoor de atheromatose vaak asymptomatisch verloopt. Het perifere vaatlijden leidt vaak tot een amputatie. Bij diabetespatiënten dient men jaarlijks een grondig onderzoek van de voeten uit te voeren (inspectie, toestand van de huid, peesreflexen, monofilament, palpatie van de polsen, auscultatie van de slagaders). Als er klinische afwijkingen zijn of bij een andere vasculaire aandoening (coronaria-lijden, nierinsufficiëntie) is een Doppler van de onderste ledematen en de aorta abdominalis aangewezen.

Het monofilament is een nyldraad waarmee de distale gevoeligheid van de voeten kan worden onderzocht. Zo kan men de patiënten opsporen die veel kans lopen om voetletsels te krijgen, vooral op risicoplakken zoals de drukpunten van de voetzool. Als de monofilamenttest abnormaal is, vervielfoudigt de kans op ontwikkeling van een niet-oppervlakkig voetletsel.

Bij een voetletsel – zelfs een minimaal letsel, zeker als het geen pijn doet – moet de voet meteen worden ontlast en moet binnen 24 tot 48 uur advies van een specialist worden gevraagd.

Atheromatose is geen contra-indicatie voor β -blokkers. Een behandeling met statines is aangewezen bij arterieel lijden en trouwens bij alle diabetespatiënten.

CVA

Diabetes verhoogt het risico van ischemisch cerebrovasculair accident, maar niet dat van hemorrhagisch CVA. Die patiënten vertonen frequent hyperglykemie en dat is een prognostisch ongunstige factor. De handicap die het

Bij een onderzoek met jodiumhoudende röntgencontraststof (coronariografie, arteriografie):

- moet metformine uiterlijk de dag van het onderzoek worden stopgezet;
- worden het best geen ACE-remmers gegeven;
- moet voldoende vocht worden toegediend per os of parenteraal (voorzichtigheid is geboden bij linkerventrikeldisfunctie);
- moet de nierfunctie minstens 2x/d worden gecontroleerd (berekening van de creatinineklaring met de formule van Cockcroft is beter dan enkel het serumcreatinine);
- moet bij diabetespatiënten de voorkeur worden gegeven aan laag-osmolaire contraststoffen;
- zou toediening van N-acetylcysteïne de nefrotoxiciteit van röntgencontraststof bij nierinsufficiëntie kunnen verminderen;
- mag metformine worden hervat 48 uur na het onderzoek op voorwaarde dat de nierfunctie in orde is (zie de bovenvermelde waarden) en dat de cardiale toestand stabiel is.

Die voorzorgsmaatregelen zijn nog belangrijker als er al sprake is van diabetische nefropathie. Ze zijn bedoeld om verslechtering van de nierfunctie te voorkomen. Nierinsufficiëntie werkt immers melkzuuracidose in de hand.

Hartinsufficiëntie

Hartinsufficiëntie is zeer frequent bij diabetespatiënten en heeft bovendien een slechtere prognose. Diabetes en het metabool syndroom werken hartinsufficiëntie in de hand door AHT met LVH. Hartinsufficiëntie wordt bij diabetespatiënten behandeld zoals bij andere patiënten. Glitazonen mogen niet worden gegeven. Bij een diabetespatiënt die met een RAS-remmer wordt behandeld en bij wie een kaliumsparend diureticum aan de behandeling wordt toegevoegd, moeten het serumkalium en het serumcreatinine regelmatig worden gecontroleerd, vooral bij het starten van de behandeling.

Een hoogrisicosituatie: diabetische nefropathie

Minstens 40% van de type-2-diabetespatiënten ontwikkelt diabetische nefropathie met vooral

in hoge dosis vertragen het ontstaan of de progressie van diabetische nefropathie bij type-2-diabetes. Sartanen (irbesartan en losartan) verminderen ook de ontwikkeling van chronische nierinsufficiëntie en dat reeds in het stadium van microalbuminurie. Voorzichtigheid is echter geboden bij gebruik van RAS-remmers (en diuretica) bij patiënten met nierinsufficiëntie. De nierfunctie en het serumkalium dienen 5 tot 7 dagen nadien te worden gecontroleerd. Als het serumcreatinine > 20 tot 30% stijgt, moet de RAS-remmer worden stopgezet en moet worden gezocht naar een nierarteriestenose.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die worden behandeld met orale antidiabetica dient men het advies van een diabetoloog en een nefroloog te vragen. Vaak wordt in dat stadium de voorkeur gegeven aan insuline.



gevolg is van een CVA is meer uitgesproken bij diabetespatiënten dan bij patiënten zonder diabetes. Controle van de bloeddruk is een belangrijk element bij de behandeling. Opnieuw is een statine aangewezen, ongeacht het al dan niet bestaan van coronarialijden.

De jaarlijkse follow-up van diabetespatiënten

De volgende onderzoeken worden aanbevolen bij het diagnosticeren van een diabetes (er kunnen reeds complicaties bestaan) en vervolgens jaarlijks. De onderzoeken dekken alle mogelijke diabetescomplicaties:

- gewicht, bloeddruk (om de 3 à 4 maanden);
- HbA_{1c} (om de 3 à 4 maanden);
- rookstop;
- anamnese om symptomen van cardiovasculair of neurologisch lijden op te sporen;
- onderzoek van de voeten: toestand van de huid, monofilament (nylon) en/of stemvorktest, peesreflexen;
- palpatie van de polsen, opsporen van geruisen over het abdomen, de a. femoralis en de carotis;
- opsporen van orthostatische hypotensie;
- onderzoek van de mond, de NKO-streek en de huid;
- oftalmologisch onderzoek (gezichtsscherpte, oogdruk, oogfundus) om een eventuele retinopathie, macula-oedeem, glaucoom of cataract op te sporen. Een goede controle van de glykemie en de bloeddruk kunnen het ontstaan en verergering van de retinopathie voorkomen;
- ECG in rust; opsporen van stille myocardische met functionele tests, vooral een inspannings-ECG, bij diabetespatiënten met een hoog vasculair risico;
- nuchtere serumlipiden: TC, TG, HDL-C en LDL-C;
- serumcreatinine en berekening van de creatinineklaring met de formule van Cockcroft;
- proteïnurie, hematurie, opsporen van infectie met een urineteststrookje;
- indien geen proteïnurie: opsporen van microalbuminurie. Indien proteïnurie: de 24-uursproteïnurie meten.

De vierde editie van de zakgids van de *Belgian Lipid Club* omtrent de “**Aanbevelingen voor de diagnose en behandeling van dyslipidemie**” zal aan alle Belgische artsen worden verstuurd vanaf december 2004.

De aanbevelingen zijn geïnspireerd op de eerste drie edities van 1991, 1994 en 1999 en aangepast aan de aanbevelingen 2003 van de *European Society of Cardiology*, de *European Atherosclerosis Society*, de *European Society of Hypertension*, de *European Society of General Practice and Family Medicine*, de *European Heart Network*, de *International Society of Behavioural Medicine*, de *European Association for the Study of Diabetes*, de *International Diabetes Federation Europe*. De auteurs zijn uitgegaan van de Europese en Belgische statistieken (SCORE BELGIUM) en beklemtonen het belang van een evaluatie van het totale risico in de preventie van fatale cardiovasculaire incidenten.

Bijzondere nadruk ligt op het cardiovasculaire risico van diabetes en het metabool syndroom.

Deze zakgids is een hulpmiddel voor huisartsen en specialisten bij de diagnose en behandeling van dyslipidemie en de preventie van hart- en vaatziekten.

Wanneer is een raadpleging bij een diabetoloog aangewezen?

- Op het ogenblik dat de diabetes wordt ontdekt om het therapeutische beleid uit te stippelen.
- Bij een duidelijke ontregeling van de diabetes (HbA_{1c} > 8%).
- Als het HbA_{1c} tussen 6,6 en 8% ligt en met 0,5 stijgt van de ene meting tot de volgende. Dat getuigt immers van progressie van de ziekte.
- Bij verschijnen of verergering van (al dan niet symptomatische) complicaties.
- Bij overschakeling op insuline.

Take home messages

- Door onvoldoende lichaamsbeweging en een te rijke voeding neemt de incidentie van diabetes almaar toe.
- Diabetes, al dan niet in het kader van een metabool syndroom, verhoogt het cardiovasculaire risico zeer sterk.
- De diagnose van diabetes wordt te weinig gesteld. Vanaf de leeftijd van 25 jaar zou men steeds de nuchtere glykemie moeten meten, zeker als er risicofactoren zijn.
- Er moet steeds worden gestart met niet-farmacologische maatregelen.
- De medicamenteuze behandeling richt zich op de glykemieparameters (HbA_{1c}) en de cardiovasculaire risicofactoren. Een agressieve behandeling is aangewezen om het totale CV-risico te verlagen.
- Men mag niet aarzelen om over te schakelen op insuline.
- Een regelmatige follow-up is belangrijk.