

Prediabetes: verhoogde aandacht voor risicofactoren

R. Holtrop - Redactionele coördinatie: W. Colson
Patiënt Care, januari 2009, volume 32, nummer 1 – pg. 7-12

Bij prediabetes is er sprake van gestoorde postprandiale en/of nuchtere glucosewaarden, waarbij nog niet de afkappunten oversnreden worden die vastgesteld zijn voor de definitie type 2 diabetes (T2DM). Prediabetes verhoogt de kans op het manifest worden van T2DM en is sterk geassocieerd met het metabool syndroom.

Aandacht voor prediabetes is belangrijk om diverse redenen:

- ♦ Gestoorde glucosetolerantie (IGT) en gestoorde nuchtere glucose (IFG) kunnen als voorstadia aangemerkt worden in het natuurlijk proces waarin type 2-diabetes (T2DM) manifest wordt.
- ♦ Het stadium van prediabetes wordt al gekenmerkt door een sterk verhoogd risico voor macrovasculaire complicaties door het verband met andere factoren van het metabool syndroom.
- ♦ T2DM in de bevolking neemt proporties aan van een explosieve epidemie.
- ♦ De ontwikkeling van nieuwe behandelingsmogelijkheden die de progressie van reeds manifeste diabetes zouden vertragen, zouden ook kunnen beschermen tegen het ontstaan van T2DM.

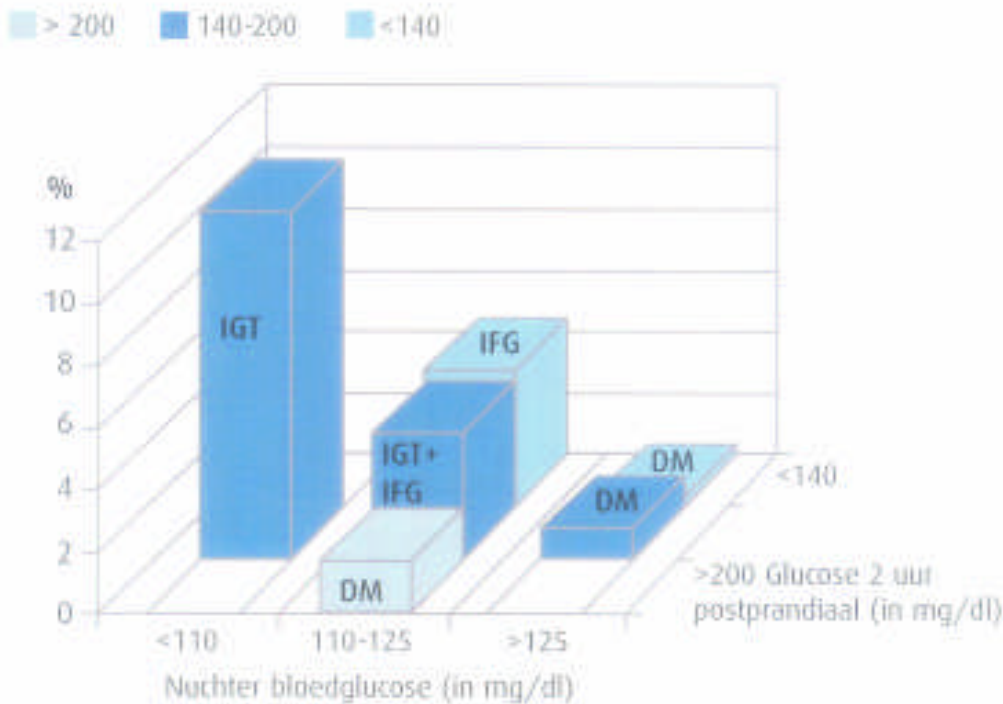
In de NHG-Standaard diabetes mellitus type 2 wordt prediabetes gedefinieerd door de gestoorde nuchtere en postprandiale glucosewaarden met respectievelijk volgende grenswaarden: nuchtere glucose 110 tot 125 mg/dl (veneus plasma) en glucose niet nuchter 140 tot 200 mg/dl. ¹ De Belgische *Aanbeveling Diabetes Mellitus Type 2* van Domus Medica legt de benedengrens voor de nuchtere glucose op 100 mg/dl en niet-nuchter op 126 mg/dl. De opstellers van de Belgische richtlijnen volgen daarmee de gewijzigde definitie van de American Diabetes Association. (De Nederlanders besloten voorlopig nog de kat uit de boom te kijken. De grens verlagen brengt volgens de auteurs van de NHG-standaard vooral mee dat de huisarts meer patiënten moet volgen om na te gaan of ze geen diabetes ontwikkelen.)

Expresinformatie

Prediabetes bestaat uit een gestoorde glucosetolerantie (IGT) of een gestoorde nuchtere glucose (IFG). Vooral een gestoorde glucosetolerantie wijst op een verhoogd risico van het ontstaan van manifeste type 2-diabetes (T2DM). Prediabetes gaat zoals T2DM gepaard met een verhoogd cardiovasculair risico.

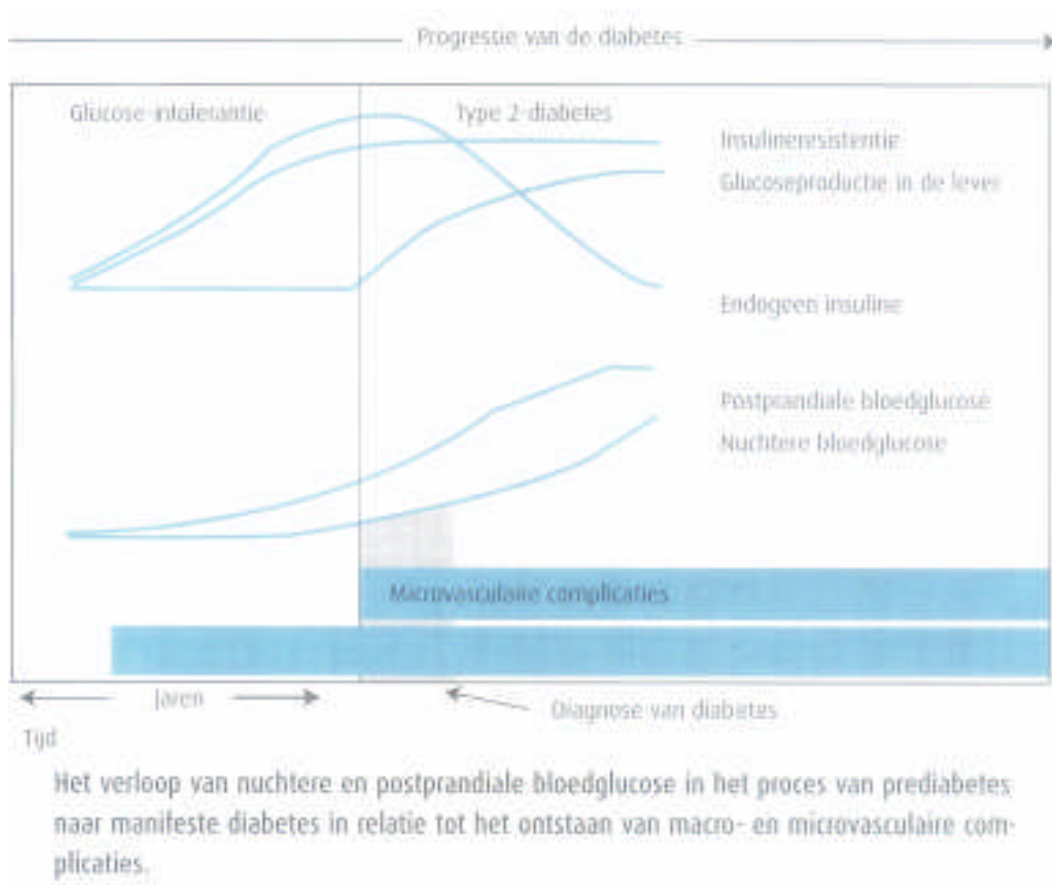
Uit onderzoek blijkt dat de prevalentie voor gestoorde glucosetolerantie (IGT) veel hoger ligt dan de prevalentie van geïsoleerde gestoorde nuchtere glucose (IFG). ² (Zie figuur 1 op de volgende bladzijde). De twee-uurs postprandiale glucosewaarden zijn onder meer afhankelijk van de uitgangswaarde van de nuchtere bloedglucose, maar worden vooral bepaald door de capaciteit van de bètacel om direct te reageren op snelle plasmaglucosestijgingen die bij de maaltijd optreden. De nuchtere bloedglucose wordt grotendeels bepaald door de capaciteit van de bètacel om voldoende insuline te kunnen produceren om in basale toestand de nachtelijke glucoseproductie in de lever te reguleren. Hierbij speelt de insulinegevoeligheid van de lever een rol.

T2DM wordt manifest zodra bij toenemende insulineresistentie de relatieve hyperinsulinemie onvoldoende is om de glucoseregulatie te kunnen beheersen of wanneer de bètacelfunctie zover afneemt dat de insulineproductie zelf tot een ontoereikend niveau daalt. Insulineresistentie kan al tot twintig jaar voor het manifest worden van T2DM aanwezig zijn. Veelal is er sprake van het metabool syndroom (zie tabel 1 voor de definitie).



Prevalentie (in 0/0) van gestoorde glucosetolerantie (16.0 en gestoorde nuchtere glucose (IFG) bij 2.662 personen (40-74 jaar) zonder diabetes mellitus volgens de WHO-criteria van 1985. (Harris MI, et al, 1997). In dit onderzoek wordt duidelijk dat de prevalentie van geïsoleerde IGT (110/0) veel hoger ligt dan de prevalentie van solitaire IFG (4,40/0).²

Figuur 1 - Prevalentie van gestoorde (nuchtere) glucosetolerantie



Figuur 2: Verloop bloedglucose

In de ontwikkeling van prediabetes valt eerst een stijging op van de postprandiale bloedglucose door het ontbreken (verloren gaan) van de met de maaltijd verbonden zijnde vroege insulinepiek. Pas in een later stadium in het ziekteproces stijgt ook de nuchtere bloedglucose (zie figuur 2 hierboven).

Afhankelijk van de mondiale en de etnische regio bedraagt het percentage dat een conversie doormaakt van prediabetes naar manifeste diabetes jaarlijks 1,5 tot 7,3%³ Ten minste een derde van de personen met een gestoorde glucosetolerantie (IGT) ontwikkelt binnen tien jaar T2DM. De prevalentie van gestoorde postprandiale glucose varieert in Europese landen tussen 3 en 100/0. De IGT heeft mede wegens de hoge prevalentie een veel grotere betekenis voor de predictie van het ontstaan van T2DM dan de gestoorde nuchtere bloedglucose (IFG).

Als er sprake is van een gestoorde glucosetolerantie geven hypertensie, abdominale adipositas en verhoogd triglyceridegehalte een verhoogde kans op het ontwikkelen van T2DM. Meestal is er bij patiënten met licht verhoogde postprandiale glucosewaarden nog sprake van een normaal tot licht gestegen HbA1c.

Cardiovasculair risico

In de ontwikkeling van prediabetes tot diabetes mellitus neemt het cardiovasculair risico ernstig toe. Hierbij geldt dat een gestoorde postprandiale glucose in sterkere mate verbonden is met een toename in cardiovasculaire mortaliteit dan een verhoogde nuchtere glucose. Van de diabetespatiënten maakt 20% een cardiovasculair event door vóór het manifest worden van de diabetes.⁴⁻⁷ Mede wegens het twee- tot viermaal verhoogde risico van hart- en vaatziekten in de prediabetische fase is het zeer belangrijk om patiënten met een marginaal verhoogde bloedglucose al in een vroeg stadium te detecteren.

Tabel 1: Criteria voor metabool syndroom

- ⇒ Centrale obesitas (taille-omvang ♂ 102 cm, ♀ 88 cm)
- + 2 van de volgende 4 factoren:
 - ✓ triglyceriden > 150 mg/dl
 - ✓ HDL < 40 mg/dl (♂)
< 50 mg/dl (♀)
 - ✓ bloeddruk systolisch > 130 mm Hg of
 - ✓ diastolisch > 85 mm Hg
 - ✓ nuchtere bloedglucose > 100 mg/dl - (of reeds behandeling voor type 2-diabetes)

Prediabetes en metabool syndroom

Gestoorde glucosetolerantie en T2DM vormen een van de criteria die het metabool syndroom kunnen definiëren.⁸ Na een follow-up van vijf jaar ligt het aantal nieuwe gevallen van diabetes onder personen met het metabool syndroom bovendien veel hoger dan bij personen bij wie geen sprake is van het metabool syndroom: respectievelijk 11% versus 2%.

Bijna 90% van de patiënten met T2DM heeft kenmerken van het metabool syndroom.⁹ Bij een gestoorde glucosetolerantie is er in 30 tot 50% van de gevallen sprake van metabool syndroom. Bij mensen met een normale glucosetolerantie kan in 10 tot 25% van de gevallen het metabool syndroom worden vastgesteld.¹⁰

In de studie *Risk factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes (RIAD)* onderzocht men 358 personen in de leeftijdsgroep van veertig tot zeventig jaar met een normale orale glucosetolerantie. Bij vervolgonderzoek na bijna 3 jaar (2,90 +/- 0,47) bleken 284 personen uit de studiepopulatie nog steeds een normale glucosetolerantie te hebben. Bij 64 personen was inmiddels een gestoorde glucosetolerantie ontstaan, terwijl tien personen een manifeste T2DM hadden ontwikkeld. Retrospectief was er bij de mensen die een gestoorde glucosetolerantie of T2DM ontwikkelden, al bij aanvang van de studie sprake van kenmerken van het metabool syndroom.⁹

Exprfsinformatie

Lichaamsbeweging draagt in belangrijke mate bij aan een blijvende gewichtsreductie en preventie van T2DM. Lifestyle-interventie geeft betere resultaten dan medicamenteuze behandeling.

Preventie en behandeling: vooral lifestyle aanpassen

Uit omvangrijke diabetespreventieprogramma's blijkt dat lifestyle-interventie, met intensieve aandacht voor gewichtsreductie en lichamelijke activiteit, het ontstaan van T2DM bij mensen met een hoog risico van het manifest worden van diabetes mellitus, met 58% kan reduceren.^{11,12} Lichaamsbeweging droeg in belangrijke mate bij aan de consolidatie van bereikte gewichtsvermindering. Wanneer stoppen met roken deel uitmaakt van het lifestyleadvies, moet men extra bedacht zijn op het belang van beheersing van het lichaamsgewicht.

- ◆ In de Finse *Diabetes Prevention Study* werden 523 mannen in de leeftijdsgroep van veertig tot vijftig jaar met overgewicht (BMI > 25) en een gestoorde postprandiale glucose onderzocht. De deelnemers werden toegewezen aan een groep voor intensieve behandeling (individuele begeleiding bij dieet en bewegingsprogramma) of een controlegroep (algemene verbale en schriftelijke uitleg over dieet en beweging).

Uit onderzoek blijkt dat de prevalentie voor gestoorde glucosetolerantie veel hoger ligt dan de prevalentie van geïsoleerde gestoorde nuchtere glucose.

Jaarlijks ondergingen de deelnemers een orale glucosetolerantietest. De intensief behandelde groep bereikte gedurende de follow-up van 3,2 jaar een gewichtsreductie van 4,7%. Dat ging gepaard met een risicoreductie van 23 naar 11% voor het ontstaan van T2DM (een relatieve risicoreductie van 58%; $p < 0,001$)¹¹ (zie figuur 3).



Finse Diabetes Prevention Study: effect van lifestyle op de risicoreductie voor het ontstaan van type 2-diabetes.¹¹

Figuur 3 - Effect van lifestyle op ontwikkeling T2DM

Een derde van de personen met eengestoorde glucosetolerantie ontwikkelt binnen tien jaar type 2-diabetes.

- ♦ Het Amerikaanse *Diabetes Prevention Program* (DPP) liet een vergelijkbare risicoreductie zien door lifestyle-interventie bij patiënten met een hoog risico van het ontwikkelen van T2DM. Een groep van 2.155 patiënten met een gestoorde glucosetolerantie (IGT) werd in deze studie behandeld met metformine (tweemaal daags 850 mg), placebo of lifestyle-interventie.

Lifestyle-interventie resulteerde ten opzichte van placebo in een relatieve risicoreductie van 580/0, terwijl behandeling met metformine (Glucophage, Metformine Mylan, Metformax, Metformine Teva, Metformine Sandoz) een risicoreductie van 31% bereikte.¹² Om bij één patiënt het ontstaan van T2DM te voorkomen zou men veertien IGT-patiënten moeten behandelen met metformine en 7 met lifestyle-interventie.

Het grootste effect had metformine bij de proefpersonen jonger dan zestig jaar en bij mensen met een BMI groter dan 35 kg/m².

Medicatie nog geen rol bij preventie

Bij de afronding van de DPP ondergingen de deelnemers bij wie geen T2DM was ontstaan, nog een tweede orale glucosetolerantietest (OGTT) - na een wash-outperiode voor de gebruikte medicatie van twee weken. Zowel in de metforminegroep als in de placebogroep steeg de incidentie van T2DM, respectievelijk met 25,2 tot 30,6% en 33,4 tot 36,7%. Dat maakt dat op grond van de DPP nog geen conclusies getrokken kunnen worden over langetermijnpreventie van T2DM door metformine.

In een wat oudere studie (1996), de *Biguanides and Prevention of Risks in Obesity* studie (BIGPRO1), werden 324 mannen met metabool syndroom willekeurig behandeld met metformine of placebo. Na één jaar toonden de mannen in de metforminegroep een groter gewichtsverlies, lagere nuchtere bloedglucose-waarden en lagere nuchtere insulineconcentraties.¹³

Gewichtsreductie en lichamelijke activiteit bieden de beste kans om ontwikkeling naar diabetes mellitus te voorkomen. Lichaamsbeweging draagt sterk bij aan de consolidatie van de gewichtsvermindering.



In de recente DREAM-studie werden 5.269 mensen vervolgd met een gestoorde nuchtere glucose of een gestoorde glucosetolerantie. Er werd gedurende een follow-up van drie jaar gekeken of behandeling met 8 mg rosiglitazon (Avandia), in vergelijking met placebo, een vermindering in de incidentie van T2DM opleverde. In de interventiegroep met rosiglitazon werd aan het einde van de

studie een relatieve risicoreductie van 620/0 gezien. Data over de incidentie van diabetes na een wash-outperiode zijn nog niet beschikbaar. Tussen de beide behandelingsgroepen werd geen verschil in mortaliteit gezien. Wel werd in de met rosiglitazon behandelde groep meer hartfalen gerapporteerd dan in de placebogroep, respectievelijk 0,5M en 0,1%.¹⁴

De begeleiding van patiënten met een licht afwijkende nuchtere of postprandiale glucose richt zich enerzijds op de preventie van het ontstaan van T2DM en anderzijds op het voorkomen van cardiovasculaire incidenten. Direct medicamenteuze interventie om de ontwikkeling van prediabetes tot T2DM te voorkomen of te vertragen verdient op het ogenblik nog niet de voorkeur.

Expresinformatie

Prediabetes moet de aanleiding zijn tot het intensief aanpakken van andere cardiovasculaire risicofactoren. Screening lijkt vooral aangewezen in risicogroepen.

Andere risicofactoren

Om het verhoogde risico van cardiovasculaire incidenten te beperken, moet ook in het stadium van prediabetes begonnen worden met de behandeling van andere aanwezige risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hypertensie en dyslipidemie.

Bij de behandeling van hypertensie gaat de voorkeur uit naar geneesmiddelen die het RAAS blokkeren, zoals ACE-remmers en A-II-receptorantagonisten, omdat deze een zekere bescherming zouden bieden tegen het ontstaan van diabetes mellitus.^{15,16} Het is van belang om bij de behandeling van hypertensie in de keuze van bloeddrukverlagende middelen de aanwezige insulineresistentie niet ongunstig te beïnvloeden. Naargelang het tienjaarsrisico van overlijden aan een cardiovasculaire ziekte kan het geïndiceerd zijn om een statine voor te schrijven.

Intensieve lifestyle-interventie kan het ontstaan van type 2 diabetes bij een hoog risico met 58% verminderen.

Screening

Conform de DM-aanbeveling en de NHGStandaard wordt de diagnose diabetes mellitus type 2 gesteld aan de hand van de nuchtere bloedglucoseconcentratie uit veneus plasma. Met deze strategie wordt een aanzienlijk deel van de mensen die nog geen T2DM hebben, maar waarbij wel sprake is van prediabetes, niet ontdekt. Ondanks normale nuchtere glucosewaarden kan er, wanneer tevens een HbA1c, bepaald wordt en deze licht verhoogde waarden aangeeft, wel vermoedelijk sprake zijn van een gestoorde postprandiale bloedglucose. Een OGTT kan uitsluitel bieden.

Het verdient aanbeveling om extra alert te zijn op de aanwezigheid van prediabetes wanneer een patiënt kenmerken vertoont van het metabool syndroom of wanneer er al sprake is van macrovasculaire complicaties. Daarnaast komen categorieën van risicopatiënten, die in beide richtlijnen worden genoemd, in aanmerking voor gerichte screening of case-finding.

Dr. Roelf Holtrop is huisarts in Ermelo en lid van de redactieraad van Patient Care Nederland.

Referenties

1. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (tweede herziening) Huisarts &Wet 2006;49: 137-52.
2. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, et al. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. Diabetes Care 1997;20:1859-62.
3. Harris MI. Impaired glucose tolerance: prevalence and conversion to NIDDM. Diabetes Med 1996;13 (suppl 2): S9-11.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001;24:683-9
5. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia 1999;42:1050-4

6. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95.783 individuals followed for 124 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
7. Tirosh A. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005;353:1454-62
8. Alberti KGMM. IDF Consensus on the metabolic syndrome: Definition and Treatment presented at 1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlijn, 14-4-2005. <http://www.idf.org/webcast>.
9. Rihl J, Biermann E, Standl E. Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes: Die IRIS-Studie. *Diabetes und Stoffwechsel* 2002;11:150-8.
10. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): National Cholesterol Education Program (NCEP) Diabetes 2003;52:1210-4.
11. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. (Diabetes Prevention Program Research Group). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
13. Fontbonne A, Charles MA, Juhan-Vague I, et al. The effect of metformin on the metabolic abnormalities associated with upper-body fat distribution. *Diabetes Care* 1996;19(9):920-6.
14. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368: 1096-105.
15. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
16. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnson K, et al. for the LIFE Study Group: Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study. *J Hypertension* 2002;20: 1879-86.