

# Intensief en zeer vroeg behandelen

Auteur : Dr Maurice Einhorn, naar een gesprek met Prof. Bart Keymeulen (UZ Brussel).

Tempo Medical, januari 2009, nummer 306 - pg. 44-46



**Als we de talrijke lessen van het afgelopen jaar in de diabetologie samenvatten, laat het belang van een intensieve en zo vroegtijdig mogelijke controle van het bloedglucosegehalte zich definitief gelden. Een overzicht met Prof. Keymeulen, hoofd van de diabeteskliniek aan het UZ Brussel.**

◀ Prof. Bart Keymeulen

Type 2-diabetes veroorzaakt micro- vasculaire complicaties, zoals blindheid, terminale nier-insufficiëntie, noodzaak van amputatie, maar ook niet-specifieke macrovasculaire complicaties. Hierdoor verhoogt het risico van infarct en cerebrovasculair accident. Erger nog, wanneer deze cardiovasculaire accidenten zich bij een diabetespatiënt voordoen, is de prognose slechter dan bij een patiënt zonder diabetes. Voorts is het resultaat van vb. een coronaire bypass ook minder gunstig bij een diabetes-patiënt.

We weten sinds een tiental jaar dat een optimale behandeling van type 2-diabetes niet beperkt blijft tot louter het bereiken van bevredigende plasmaglucozewaarden. Er is integendeel een multifactoriële benadering vereist, die alle risicofactoren bij de type 2-diabetespatiënt aanpakt. Deze risicofactoren moeten meteen intensief benaderd worden zonder onderscheid tussen primaire en secundaire preventie. Een reeds oudere studie bij Finse politieagenten tussen 55 en 65 jaar heeft dit duidelijk aangetoond. Bij niet-diabete agenten zonder infarctantecedent was de mortaliteit tijdens de acht jaar follow-up uiterst laag, tegenover een sterftecijfer van 20% over dezelfde periode bij niet-diabete agenten met een antecedent van infarct. Bij de agenten die ook diabetes hadden, steeg de mortaliteit over 8 jaar naar 50%. Bijzonder interessant was dat de prognose bij een diabetespatiënt zonder infarctantecedent overeenstemt met die bij een niet-diabetespatiënt met infarct- antecedent. Immers, heel wat type 2 diabetespatiënten op middelbare leeftijd vertonen stille myocardischemie. Het is dus van fundamenteel belang om de risicofactoren bij diabetespatiënten in de primaire preventie doortastend te corrigeren.

De hoekstenen van deze risicobeheersing zijn het bereiken van normale waarden voor het bloedglucosegehalte, de bloeddruk en de cholesterolspiegel.

## Type 2-diabetes ingewikkelder dan type 1

Recent werd het belang van vroegtijdige optimale glucose controle als middel tot preventie van macro- vasculaire complicaties éénduidig bewezen, zowel bij type 1- als type 2-diabetes. Beide studies werden gepubliceerd in New Journal of Medicine. Bij de type 1-diabetespatiënten in de zgn. DCCT-studie (Diabetes Control and Complications Trial) vormde doorgaans vooral of alleen de controle van de bloedglucosespiegel een probleem zodat interpretatie eenvoudig was. In de UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) vertoonden de type 2 diabetespatiënten daarentegen vaak stoornissen ter hoogte van de bloeddruk, de cholesterolspiegel, de triglyceridenspiegel, enz.

De DCCT-studie had in 1993 al aangetoond dat een intensieve controle van de bloedglucosespiegel over een periode van zes jaar enorme winst oplevert voor de preventie van

microvasculaire complicaties. Patiënten die in deze studie een slechte glucose controle hadden en nadien gedurende 4 jaren een optimale glucose controle hadden bleven een verhoogd risico op microvasculaire complicaties behouden. Dit leidde tot de conclusie dat vroegtijdige behandeling van diabetes vruchten afwerpt c ie verschillende jaren later aanhouden. Recent werd ook een aanzienlijk en aanhoudend effect op de macrovasculaire complicaties vastgesteld. De conclusie is zeer duidelijk : *“We moeten hyperglykemie vroeg in het beloop van de aandoening controleren, anders betalen we hiervoor later de tol.”*

UKPDS was een andere essentiële studie. Ze werd met de medewerking van huisartsen bij 4.200 patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2 diabetes uitgevoerd. De resultaten werden in 1997 in The Lancet gerapporteerd. Dit jaar werden de follow-up-gegevens tien jaar na de stopzetting van de studie gepubliceerd. Herinner u dat de studie 3 groepen omvatte die tussen 1977 en 1997 werden gevolgd: de eerste groep werd intensief met een sulfonylureumderivaat of insuline behandeld, de tweede groep volgde enkel een dieet en fungeerde als controlegroep en de derde groep (patiënten met overgewicht) werd intensief met metformine behandeld. De studie heeft uiteindelijk aangetoond dat hoe slechter de geglycosileerde hemoglobine waarde onder controle is, hoe hoger het risico van microvasculaire complicaties en hartinfarct. Uit de follow-up na de stopzetting van de studie blijkt dat eens alle patiënten intensief behandeld worden, de bloedglucosebeheersing geleidelijk, van jaar tot jaar, vergelijkbaar wordt. Ongeveer de helft van de patiënten had insuline nodig om die controle te bereiken. Voorts werd vastgesteld dat de lichte winst door verminderd optreden van infarct tussen beide groepen aan het einde van de studie tien jaar erna belangrijker is geworden, zelfs na een intensieve behandeling gedurende tien jaar bij beide. De winst op lange termijn van een vroegtijdige intensieve behandeling is op die manier definitief bewezen.

Het resultaat (hierboven weergegeven voor SU/insuline) is hetzelfde voor de patiënten onder metformine.

*“Het is uiteindelijk dezelfde conclusie als voor type 1-diabetes de optimale controle van de bloedglucose- spiegel is ook voor macrovasculaire complicaties belangrijk, maar men moet vroegtijdig ingrijpen.”*

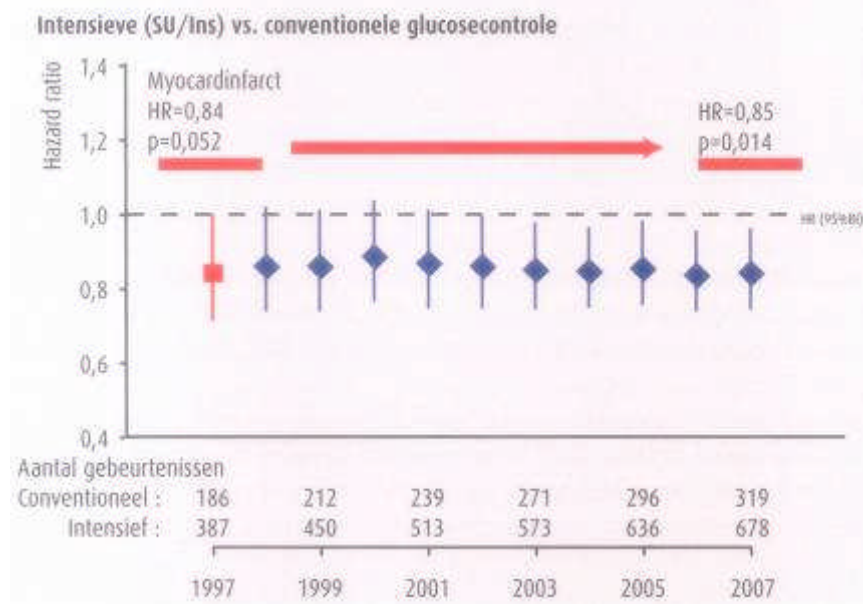
## **Twee belangrijke recente studies**

Voorts vermelden we nog twee andere belangrijke studies, gelanceerd voordat de resultaten van de follow-up van UKPDS beschikbaar waren en op het moment dat men nog vragen had bij het belang van de strikte controle van de bloedglucosespiegel als preventie voor macroangiopathie bij type 2-diabetespatiënten. Het gaat om de studies ACCORD en ADVANCE. Deze twee studies wilden de eventuele positieve effecten van een snelle zeer goede controle van de bloedglucosespiegel op de macrovasculaire complicaties nagaan. Beide studies hebben de standaard-behandeling, die genoeg neemt met een min of meer goede beheersing van de bloedglucose-spiegel, vergeleken met een intensieve behandeling, die een veel striktere controle van de bloedglucosespiegel nastreeft (HbA1c 6,5% in plaats van 7,5%). We stippen meteen aan dat, vergeleken met de periode van de UKPDS-basisstudie, men er vandaag naar streeft om systematisch alle risicofactoren beter te beheersen en niet louter de bloedglucosespiegel. Ethisch is het immers niet langer verantwoord de andere factoren te verwaarlozen. In de recente studies stelt men zo een hoger verbruik vast van statines, aspirine en ACE-remmers, en een minder hoog tabaksverbruik.

Dit alles bemoeilijkt enigszins de interpretatie van deze studies. In de Verenigde Staten (waar ACCORD werd uitgevoerd) werden de andere risicofactoren dan de bloedglucosespiegel gemiddeld beter behandeld, althans zeker in het begin, dan in Europa (waar ADVANCE vnl. plaatsvond). Na een periode van 3,5 jaar werd een aanzienlijke vermindering van het aantal niet

fatale infarcten in ACCORD vastgesteld (niet in ADVANCE), maar een lichte stijging van de mortaliteit, die tot vandaag onverklaard blijft. In ADVANCE daarentegen was er geen effect op het sterftecijfer na 5 jaar opvolging.

### Hazard ratio van myocardinfarct - (fataal of niet-fataal myocardinfarct of plotse dood)



Een hypothese waarom in ACCORD een lichte stijging van de mortaliteit werd gezien is dat onvoorziene interacties tussen gebruikte medicaties in deze studie verantwoordelijk zijn, maar dit wordt uiteraard verder onderzocht. Het is wel bekend dat in de Verenigde Staten de neiging bestaat om soms tot 5 verschillende orale antidiabetica te associëren om niet op insuline te moeten overschakelen. In Europa gebeurt de overschakeling naar insuline veel sneller wanneer dat nodig blijkt en meestal enkel in combinatie met metformine of SU.

*“Persoonlijk zou ik als andere conclusie uit de studies ACCORD en ADVANCE willen toevoegen dat we moeten vertrouwen op metformine en de sulfonyleumderivaten, die vandaag welbekende klassieke orale antidiabetica zijn. Als beide ontoereikend blijken, moeten we overschakelen op insulinetherapie, veeleer dan een derde of vierde oraal antidiabeticum toe te voegen.”*

Voorts onderstrepen we de tweede grote les uit UKPDS, geleverd door het hypertensie-gedeelte. Een optimale controle van de bloeddruk, vergeleken met een conventionele behandeling, vermindert ook significant de frequentie van de micro- vasculaire en macrovasculaire complicaties bij de type 2-diabetespatiënt. Onmiddellijk na de beëindiging van de studie werden beide groepen doortastend behandeld en het verschil op het vlak van risicoverlaging van infarct tussen beide groepen verdween geleidelijk. Er is dus een compensatie van de handicap verbonden aan de vroegere slechte controle. Dit is een reëel verschil met het blijvend effect van vroegtijdige optimale glucosecontrole.

Prof. Keymeulen raadt weliswaar aan om de voorkeur te geven aan de sulfonyleumderivaten en metformine in type 2-diabetes maar erkent dat er interessante nieuwe medicatie op dit gebied zijn. Onder de zeer veelbelovende pistes onderstreept hij de GLP-1-analogen en de inhibitoren van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), twee klassen die de postprandiale insulinesecretie verbeteren. Indien studies aantonen dat zij de achteruitgang van de betacelfunctie kunnen tegen gaan samen met een positief effect op chronische complicaties, zullen ze waarschijnlijk de standaardbehandeling voor type 2-diabetes worden.

### **Weinig nauwkeurige statistieken**

Zoals in België op heel wat gebieden het geval is, zijn de statistieken over diabetes bijzonder fragmentarisch. We beschikken over geen enkel rechtstreeks gegeven.

Een schatting, gebaseerd op de ingezamelde voorschriftcijfers van anti-diabetica bij de mutualiteiten, komt tot een prevalentie van 3 tot 5% van de bevolking. 90% van deze diabetespatiënten lijdt aan type 2, waarvan de prevalentie overigens leeftijdsgebonden is. In de leeftijdscategorie van 50 tot 54 jaar wordt het aantal diabetespatiënten op 6% geschat. Deze verhouding stijgt naar meer dan 10 % tussen 70 en 74 jaar.

Er is waarschijnlijk geen opmerkelijke stijging meer van deze cijfers in België. De echte diabetes 'epidemie' vindt vandaag in de ontwikkelingslanden plaats naarmate zij een westerse levensstijl aannemen. Dit verschijnsel stelt men ook in België vast onder de bevolkingsgroepen afkomstig uit arme landen.

Dit gebrek aan betrouwbare gegevens in België kent één uitzondering, meer bepaald de incidentie van diabetes bij personen jonger dan 40 jaar. Deze gevallen worden gerapporteerd naar het Belgisch Diabetes Register ([www.BDRonline.be](http://www.BDRonline.be); gezien de leeftijd gaat het uiteraard vooral om type 1-diabetes). En hier stelt men een duidelijke toename van het aantal gevallen van type 1-diabetes bij kinderen onder de 10 jaar vast. Het aantal gevallen is in deze leeftijdscategorie bijna verdubbeld binnen een tijdspanne van 15 jaar. Dit verschijnsel wordt ook in andere landen waargenomen. Aangezien een genetische verklaring uitgesloten is (op zo korte termijn), moet hiervoor een niet-gekende milieufactor verantwoordelijk zijn. Men weet evenmin waarom vooral jongens getroffen zijn.

Een ander nieuw gegeven is de toename van het aantal gevallen van type 2-diabetes bij kinderen in de Verenigde Staten ; in België zijn er momenteel gelukkig slechts enkele kinderen met type 2-diabetes bekend maar hun aantal zou kunnen stijgen in nabije toekomst, voornamelijk bij kinderen die behoren tot een etniciteit die een hoog risico heeft op type 2-diabetes.