

INTENSIEVE BEHANDELING VAN TYPE 2-DIABETES

Bij diabetespatiënten is er een verhoogd risico van micro- en macrovasculaire complicaties, en er is duidelijk aangetoond dat een optimale aanpak van diabetes niet alleen een adequate controle van de glykemie vereist, maar ook een controle van de cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, arteriële hypertensie en hyperlipidemie. Er werden verschillende grote gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd om na te gaan in hoeverre een intensieve behandeling van de factoren die de prognose van type 2-diabetes beïnvloeden, het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties zou kunnen verminderen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van deze studies en trachten we praktijkgerichte conclusies te trekken.

Intensieve behandeling van de glykemie

Een intensieve behandeling van de glykemie ($\text{HbA1c} < 7\%$) vermindert vooral het risico van microvasculaire complicaties. Recente gegevens bekomen bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico leveren geen argumenten voor een nog striktere controle van de glykemie ($\text{HbA1c} < 6$ tot $6,5\%$).

UKPDS-studie

De UKPDS-studie, die werd uitgevoerd bij patiënten met recent gediagnosticeerde type 2-diabetes, toont dat een intensieve behandeling van de glykemie (HbA1c tussen 7 en $7,5\%$) het risico van microvasculaire diabetescomplicaties (vooral retinopathie) vermindert, en op lange termijn een gunstige

invloed heeft op de macrovasculaire complicaties, namelijk cardiovasculaire aandoeningen en mortaliteit [zie Folia oktober 2008].

ACCORD-, ADVANCE- en VADT-studies

In deze drie grootschalige studies werd nagegaan in hoeverre een nog striktere controle van de glykemie ($\text{HbA1c} < 6$ of $6,5\%$) het risico van vasculaire complicaties gunstiger zou beïnvloeden dan een standaardbehandeling (HbA1c 7 tot $7,5\%$) bij diabetespatiënten met een hoog cardiovasculair risico, d.w.z. patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes (minstens 8 tot 10 jaar evolutie) die tevens een cardiovasculaire aandoening hadden en/of een bijkomende cardiovasculaire risicofactor.

- De ADVANCE-studie en de ACCORD-studie-arm over de glykemiecontrole, werden besproken in de Folia van oktober 2008. De resultaten van deze twee studies toonden geen significante vermindering van de macrovasculaire complicaties bij patiënten onder zeer intensieve behandeling ($\text{HbA1c} < 6\%$ in de ACCORD-studie, $< 6,5\%$ in de ADVANCE-studie) vergeleken met de standaardbehandeling (HbA1c 7 tot $7,5\%$). Daarenboven was er in de ACCORD-studie een toename van de mortaliteit in de groep onder zeer intensieve behandeling, waardoor deze studie-arm vroegtijdig werd stopgezet. In de ADVANCE-studie werd een vermindering van de incidentie van nefropathie gezien in de zeer intensief behandelde groep, maar dit voordeel werd tenietgedaan door een hoger risico van ernstige hypoglykemie.

- In de VADT-studie [*Veterans Administration Diabetes Trial*. *N Engl J Med* 2009;360:129-39] leidde een zeer intensieve behandeling van

de glykemie (HbA1c < 6%) niet tot een significante vermindering van de micro- en macrovasculaire complicaties, noch van de mortaliteit, vergeleken met de controle-groep (HbA1c < 9%).

Intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk

Een intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk vermindert het risico van micro- en macrovasculaire complicaties bij type 2-diabetes. Volgens de huidige richtlijnen zijn de streefwaarden lager dan 130/80 mm/Hg. Recente gegevens leveren geen argumenten voor lagere streefwaarden (< 120 mmHg systolisch).

UKPDS-studie

Uit de resultaten van de UKPDS-studie blijkt dat een controle van de arteriële bloeddruk (< 150/85 mmHg) bij type 2-diabetespatiënten met hypertensie leidde tot een vermindering van het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties [zie Folia februari 1999].

ADVANCE- en ACCORD-studies

- In de ADVANCE-studie leidde een strikte controle van de arteriële bloeddruk met, naast de gebruikelijke behandeling, een vaste dosis van de associatie 'perindopril + indapamide' tot een vermindering van het risico van majeure cardiovasculaire events en de totale mortaliteit bij type 2-diabetespatiënten (hypertensief of normotensief). In deze studie was de arteriële bloeddruk in de intensief behandelde groep gemiddeld lager dan 140/80 mmHg. [Zie Folia oktober 2008]

- Een arm van de ACCORD-studie bestudeerde het effect van bloeddrukcontrole op het risico van cardiovasculaire events [*N Engl J Med* 2010;362:1575-85 met editoriaal 1628-30]: een zeer intensieve behandeling van de arteriële bloeddruk (< 120 mmHg systolisch) werd vergeleken met een standaardbehandeling (< 140 mmHg systolisch) bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico. De resultaten toonden voor geen enkel antihypertensivum een significant verschil tussen de twee groepen wat het primair eindpunt betreft (een combinatie van niet-fatale myocardinfarcten, niet-fatale cerebrovasculaire accidenten en cardiovasculaire mortaliteit). Het risico van ernstige ongewenste effecten door antihypertensiva was daarentegen hoger in de groep met zeer intensieve behandeling. Bij zeer intensief behandelde patiënten werd wel een klein voordeel gezien wat betreft het totaal aantal cerebrovasculaire accidenten (0,32% per jaar versus 0,53% per jaar), en het aantal niet-fatale cerebrovasculaire accidenten (0,30% per jaar versus 0,47% per jaar); er werd berekend dat 89 patiënten zeer intensief moesten behandeld worden gedurende 5 jaar om één cerebrovasculair accident te voorkomen (NNT = 89).

Op basis van consensus wordt aanbevolen om bij diabetici te streven naar bloeddrukwaarden < 130/80 mmHg. De resultaten van de ACCORD-studie laten niet toe te besluiten welke bloeddrukwaarden moeten bereikt worden bij diabetici, maar ze leveren in ieder geval geen argumenten voor een intensievere behandeling dan deze aanbevolen in de huidige richtlijnen.

Intensieve behandeling van de hyperlipidemie

Een multifactoriële aanpak vermindert het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties. Recente gegevens leveren geen argumenten voor de toediening van een 'statine + fibraat'-associatie bij de meeste diabetespatiënten.

- Uit de resultaten van de STENO-2-studie die uitgevoerd werd bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico, bleek dat een multifactoriële aanpak (adequate glykemiecontrole, ACE-inhibitor, acetylsalicylzuur, hypolipemiërende middelen) het risico van micro- en macrovasculaire diabetescomplicaties vermindert, alsook de mortaliteit [*N Engl J Med* 2008;358:580-91].
- In een arm van de ACCORD-studie werd nagegaan of een zeer strikte controle van hyperlipidemie met een 'statine + fibraat'-associatie doeltreffender is dan enkel een statine voor het verminderen van het risico van cardiovasculaire aandoeningen bij type 2-diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico [*N Engl J Med* 2010;362:1563-74 met editoriaal 1628-30].

De resultaten toonden geen significant verschil tussen de twee groepen wat betreft het primair eindpunt (een combinatie van niet-fatale myocardinfarcten, niet-fatale cardiovasculaire accidenten en cardiovasculaire mortaliteit). Een subgroep-analyse wijst er echter op dat de 'statine + fibraat'-associatie een gunstig effect kan hebben bij patiënten met dyslipidemie geassocieerd aan hypertriglyceridemie en lage HDL-cholesterolspiegels ondanks behandeling met een statine.

Besluit

Er is duidelijk aangetoond, o.a. op basis van de STENO-2-studie, dat de aanpak van type 2-diabetes multifactorieel moet zijn. Een intensieve behandeling van de glykemie (volgens de aanbevelingen HbA1c <7 %) is vooral belangrijk ter preventie van microvasculaire diabetescomplicaties, en een adequate aanpak van de andere cardiovasculaire risicofactoren is essentieel ter preventie van zowel de micro- als de macrovasculaire diabetescomplicaties. De resultaten van de hierboven besproken studies leveren geen argumenten voor een zeer intensieve behandeling van de glykemie (HbA1c < 6 of 6,5 %) en van de andere cardiovasculaire risicofactoren.