

Deze online versie bevat alle beschikbare updates over de aanpak van type 2-diabetes, gevolgd door de Transparantiefiche van januari 2008.

Type 2-diabetes

Zoekdatum tot 15 september 2015

Definitie

Naast de nuchtere glykemie > 126 mg/dl en de glykemie > 200 mg/dl na glucose-inname, is de drempelwaarde voor HbA1c > 6,5 % nu ook één van de diagnosecriteria voor type 2-diabetes^{1,a}.

- a. De drempelwaarde voor HbA1c > 6,5 % werd in de epidemiologische studies gedefinieerd in verhouding tot het risico van complicaties (vooral diabetische retinopathie)². HbA1c-meting heeft volgende voordelen : minder fluctuaties dan de nuchtere glykemie (die kan variëren in functie van de stress-omstandigheden, in geval van infectie), de meting moet niet nuchter gebeuren, is eenvoudiger uit te voeren dan glucose-belasting, en stabiliteit van de afname bij kamertemperatuur². Daarentegen is het aantal diabetici waarbij deze methode uitgevoerd werd, lager dan het aantal diabetici waarbij de nuchtere glykemie gemeten werd, zonder dat men weet of dit al dan niet gevolgen heeft in termen van preventie van diabetescomplicaties. Andere nadelen zijn onder andere een hogere kostprijs, een beperkte beschikbaarheid en een verstoorde meting door bepaalde pathologieën (hemoglobinopathie, methemoglobinemie...) ².

Epidemiologie

Een meta-analyse van prospectieve studies³ toont dat consumptie van suikerrijke dranken significant geassocieerd is aan de incidentie van type 2-diabetes (onafhankelijk van het feit of al dan niet obesitas aanwezig is). Regelmatig gebruik van gezoete dranken en fruitsappen lijkt eveneens verband te hebben met de incidentie van type 2-diabetes, maar deze resultaten zouden kunnen beïnvloed worden door bias.

Niet-medicamenteuze behandeling

Bij recente diabetici is, bij gelijke calorie-inname, een **mediterraan dieet** (groenten, volle granen, 30 à 50 g olijfolie, beperking van roodvleesconsumptie en voorkeur geven aan vis en gevogelte) doeltreffender dan een vetarm dieet in het uitstellen van medicatiegebruik. Tijdens de follow-up van een RCT uitgevoerd in Italië had 77 % van de patiënten in de groep die een vetarm dieet volgde, na 4 jaar nood aan een hypoglykemiërend middel, ten opzichte van 44 % in de groep die een mediterraan dieet volgde ($p < 0,001$)⁴.

Bariatrische chirurgie lijkt doeltreffender dan (zelfs intensieve) hygiëno-diëtetische maatregelen op de glykemiecontrole, remissie van diabetes en nood aan medicatie. Twee (kleine) studies met een follow-up op lange termijn gaan in deze richting^{a,b}.

- a. In de eerste RCT⁵ werden 61 diabetici met obesitas in 3 groepen geïnccludeerd : één groep kreeg een intensieve leefstijlinterventie met het doel gewichtsverlies te bekomen, één groep onderging een roux-en-Y *gastric bypass*, en de laatste groep kreeg een aanpasbare maagband via laparoscopie. Na 3 jaar konden de gegevens voor 52 patiënten geanalyseerd worden. Er was meer partiële en/of volledige remissie van diabetes en frequenter afschaffing van de medicamenteuze behandeling in de groep met *gastric bypass* dan in de groep met aanpasbare maagband (respectievelijk 40 % versus 29 % voor remissie en 65 % versus 33 % voor afschaffing van de behandeling). Bij geen enkel patiënt in de groep met intensieve leefstijlinterventie was er remissie ($p=0,004$ voor de vergelijking met chirurgie) of kon de medicamenteuze behandeling stoppen. Alle patiënten hadden gewichtsverlies maar niet in dezelfde mate (gemiddelde reductie van 25 % in de groep met *gastric bypass*, 15 % in de groep met aanpasbare maagband en 5,7 % in de groep met intensieve leefstijlinterventie). Door het kleine aantal proefpersonen zijn de mogelijke conclusies beperkt.
- b. In de tweede RCT⁶ ($n=61$), gaat het om de resultaten van een 5 jaar durende follow-up waarbij de resultaten van de follow-up na 2 jaar toonden dat bariatrische chirurgie doeltreffender was dan medicamenteuze behandeling in termen van glykemiecontrole en remissie^{6,7}. Het gaat om de tot nu toe langstdurende gepubliceerde follow-up voor een vergelijking tussen bariatrische chirurgie en medicamenteuze behandeling bij diabetici. De patiënten werden in 3 verschillende groepen gerandomiseerd (medicamenteuze behandeling, Roux-en-Y *gastric bypass* en *bilio-pancreatic bypass*). Na 5 jaar is het aantal patiënten met partiële remissie van diabetes in de groep chirurgische behandeling nog steeds significant hoger dan in de groep met medicamenteuze behandeling, ook al zijn de cijfers in absolute waarde lager dan bij evaluatie na 2 jaar (37 % (Roux-en-Y) en 63 % (*bilio-pancreatic bypass*) na 5 jaar versus respectievelijk 75 % en 95 na 2 jaar). Er is ook een grotere reductie van hun cardiovasculaire risico, er zijn minder diabetes-gerelateerde complicaties en minder gebruik van geneesmiddelen (met inbegrip van insuline en cardiovasculaire geneesmiddelen). In verband met gegevens over diabetescomplicaties is er geen statistische analyse beschikbaar. De levenskwaliteit (secundair eindpunt) werd eveneens geëvalueerd en de scores zijn significant beter in de groepen die een ingreep ondergingen. In deze laatste groepen waren er geen overlijdens en geen langetermijncomplicaties; wel was er een vroegtijdige chirurgische complicatie in elke groep die een ingreep onderging. Het aantal metabolische complicaties was hoger in de groepen die een ingreep ondergingen, vooral in de groep met *bilio-pancreatic bypass* (ferriprive anemie, hypoalbuminurie, osteopenie en osteoporose, niersteenvorming; geen statistische analyse).

Medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

Een cohortstudie^{8, 9}, uitgevoerd bij Amerikaanse veteranen ter evaluatie van de uitkomst van diabetici in functie van de keuze van hun behandeling in tweede lijn (na falen van monotherapie met metformine) toonde dat de keuze voor een **hypoglykemiërend sulfamide** leidt tot meer complicaties en mortaliteit dan **glitazon**. Deze resultaten dienen bevestigd te worden in een RCT maar doen vragen rijzen over de veiligheid van hypoglykemiërende sulfamiden. De veralgemening van deze resultaten naar de totale diabetische populatie is niet mogelijk (niet-gerandomiseerde cohortstudie^a die vooral mannen betreft met een laag sociaal-economisch statuut).

GLP-1-analogen

In een RCT werd wekelijkse toediening van dulaglutide vergeleken met dagelijkse toediening van insuline glargine bij type 2-diabetici behandeld met prandiale insuline lispro en eventueel metformine (AWARD-4)¹⁰. Na 26 weken was er met dulaglutide een significant

grotere gemiddelde daling van HbA1c maar de klinische relevantie van dit verschil blijft onduidelijk. Er waren significant meer gastro-intestinale ongewenste effecten in de dulaglutide-groep. De incidentie van symptomatische hypoglykemie was hoog in de 3 groepen (80 %)¹¹. Een evaluatie van de associatie van wekelijks dulaglutide met basaal insuline in plaats van prandiaal insuline ontbreekt; deze behandelingsvorm zou door de patiënten verkozen worden omwille van gebruiksgemak¹².

- a. In de RCT (n=884) werd wekelijkse dulaglutide (dosis van 1,5mg en dosis van 0,75mg) vergeleken met dagelijkse insuline glargine bij het slapengaan, bij type 2-diabetici die reeds behandeld werden met prandiale insuline lispro en eventueel metformine (AWARD-4). Het gaat om een *non inferiority* studie. Na 26 weken was er met dulaglutide een significant grotere gemiddelde daling van HbA1c (verschillen van 0,22% (p=0,005) voor dulaglutide 1,5mg en 0,17% (p=0,015) voor dulaglutide 0,75mg). Geen significant verschil tussen de groepen wat betreft de symptomatische hypoglykemie (glucosedrempel in plasma $\leq 3,9$ mmol/l of 70mg/dl) (78,4% versus 82,9% versus 82,4% respectievelijk onder dulaglutide 1,5mg, dulaglutide 0,75mg en glargine ; p=0,22 voor dulaglutide 1,5mg vs glargine en p=0,87 voor dulaglutide 0,75mg versus glargine)¹⁰.

Een meta-analyse evalueerde de associatie van GLP-1-analogen met basale insuline¹³. In vergelijking met andere anti-diabetische behandelingen was er met de associatie een geringe daling van HbA1c met evenveel hypoglykemieën en een gemiddelde gewichtsreductie van ongeveer 3 kg. In vergelijking met alleen insuline was er met de associatie een betere glykemiecontrole (bijkomende daling van HbA1c van 0,1 %), met verminderd risico van hypoglykemie en gemiddelde gewichtsddaling van ongeveer 5 kg. De klinische relevantie van dit verschil op de glykemiecontrole blijft onduidelijk, maar het gunstige profiel wat betreft het risico van hypoglykemie en lichaamsgewicht lijkt interessant. Het gaat om globale resultaten met GLP-1-analogen in diverse vormen (met lange en korte werkingsduur samen) waarbij de meest gunstige associatievormen niet kunnen bepaald worden¹⁴. Een andere beperking is de relatief korte duur van de geïnccludeerde studies (gemiddeld 25 weken) en een hoog risico van bias (12 van de 15 studies zijn gesponsord door de farmaceutische industrie en het zijn meestal geen blinde studies)¹⁵.

- a. MA (N=15/n=4348) waarbij de associatie van een basale insuline met een GLP-1-analoog onderzocht werd (alle vormen samen). In vergelijking met andere anti-diabetische behandelingen was er met de associatie een bijkomende vermindering van 0,44 % van HbA1c (95%-BI 0,29 tot 0,60) zonder verhoging van het relatieve risico van hypoglykemie (RR=0,99; 95%-BI 0,76 tot 1,29) en een gemiddelde gewichtsddaling (verlies van 3,22kg met 95%-BI 1,54 à 4,9). Vergeleken met een dieet met alleen insuline (basale + bolus) was er met de combinatie van basale insuline + GLP-1-analogen een bijkomende reductie van 0,1 % van HbA1c (95 %-BI 0,02 tot 0,17) met een lager relatief risico van hypoglykemie (RR=0,67; 95%-BI 0,56 tot 0,80) en een gemiddelde gewichtsddaling van 5,66 kg (95%-BI 1,51 tot 9,8).

In het kader van de evaluatie van de wekelijkse vormen van GLP-1-analogen werd in een RCT (n=599) wekelijks dulaglutide vergeleken met dagelijks liraglutide bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren met metformine (AWARD-6)¹⁶. Na 26 weken was wekelijkse dulaglutide (1,5 mg) niet minder doeltreffend dan dagelijkse liraglutide (1,8 mg), met verschillen in gemiddelde HbA1c-daling van 0,06 % (gemiddelde daling van 1,42 % in de dulaglutide-groep en van 1,36 % in de liraglutide-groep). Er waren geen significante verschillen tussen de groepen wat betreft de ongewenste effecten en de tolerantie.

Evaluatie van het effect van de wekelijkse vormen op de effectieve therapietrouw van de patiënt zou nuttig zijn¹⁷.

Een RCT evalueerde het effect op het lichaamsgewicht na inname van liraglutide versus placebo bij type 2-diabetici met overgewicht of obesitas die een dieet volgden in associatie met 1 à 3 andere orale anti-diabetische behandelingen (n=846)¹⁸. Na 56 weken was er met liraglutide in een dosis van 3 mg per dag een significante daling van 4 kg van het lichaamsgewicht ten opzichte van placebo ($p<0,001$), en met liraglutide in een dosis van 1,8 mg per dag was er een significante gewichtsddaling van 2,7 kg ten opzichte van placebo ($p<0,001$). Wat de ongewenste effecten betreft, werden met liraglutide meer gastro-intestinale problemen gezien.

Inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 of SGLT2

Een tweede molecule van deze therapeutische klasse, empagliflozine, werd in België gecommmercialiseerd. Een meta-analyse toonde een HbA1c-daling van ongeveer 0,6 % en een gewichtsverlies van gemiddeld 1,8 kg ten opzichte van placebo. In monotherapie is er geen verhoogd risico van hypoglykemie, maar dit risico is wel verhoogd bij associatie met metformine, een sulfamide of insuline. In tegenstelling tot canagliflozine wordt empagliflozine niet gemetaboliseerd door cytochroom P450¹⁹. De in september 2015 gepubliceerde resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudie die door de regelgevende instanties opgelegd werd voor alle nieuwe moleculen gebruikt bij diabetes (EMPA-REG) zijn veelbelovend. Voor het eerst sinds 1998 wordt met een andere molecule dan metformine, een winst gezien op het cardiovasculaire risico (vermindering ten opzichte van placebo van het risico geassocieerd aan cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of niet-fatale CVA's, zowel met de dosis van 10 mg als 25 mg per dag) bij diabetici met hoog cardiovasculair risico. Toch is verdere verduidelijking nodig vooraleer men deze molecule beter kan positioneren in het kader van de behandeling van diabetici²⁰.

Zeer strikte controle van de glykemie en van cardiovasculaire risicofactoren

Een *Cochrane Review* die het voordeel van een strikte glykemiecontrole evalueerde op harde criteria, ten opzichte van een standaardcontrole, en die besproken werd in de vorige update van de Transparantiefiche, werd onlangs ingetrokken^{21,a}.

- a. De beschreven motivering gaat over de betrokkenheid van twee auteurs van de meta-analyse die werkten voor farmaceutische firma's. Deze meta-analyse concludeerde dat strikte controle geen verbetering geeft in termen van totale of cardiovasculaire mortaliteit, maar dat hierdoor de microvasculaire complicaties verminderd worden ten nadele van een verhoging van het risico van ernstige ongewenste effecten. De studies die in deze meta-analyse waren geïncludeerd, hadden een hoog risico van bias, en de conclusies hadden een laag niveau van bewijskracht. De *Cochrane Collaboration* wil een nieuw protocol publiceren voor een systematische review over dit onderwerp, met verbeterde zoek- en inclusiemethodes, evenals een strikter beleid wat betreft de definiëring van belangenconflicten.

Een post-hoc analyse van de gegevens van de ACCORD-studie suggereert dat de totale en cardiovasculaire mortaliteit 87 % hoger is bij geïnccludeerde patiënten met diabetische nefropathie ten opzichte van patiënten zonder diabetische nefropathie (HR=1,87; 95 %-BI 1,65 tot 1,11)²². Bij de patiënten met nefropathie was de intensieve hypoglykemiërende behandeling, in vergelijking met de standaardbehandeling, geassocieerd aan een significante toename met 31 % van de *all cause* mortaliteit en 41 % van de cardiovasculaire mortaliteit. Deze gegevens nopen tot voorzichtigheid bij de keuze van de individuele glykemische streefwaarde bij diabetici met nefropathie.

De patiënten die geïnccludeerd waren in de VADT-studie waarin geen gunstig effect van een intensieve glykemiecontrole werd aangetoond bij oudere patiënten met langdurige diabetes, werden gevolgd gedurende 10 jaar na het einde van de studie²³. De resultaten tonen een verschil, in het voordeel van de intensieve controle (uitgevoerd tijdens de initiële studie) op de majeure cardiovasculaire events, maar niet op de cardiovasculaire of de totale mortaliteit. Deze resultaten moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien de behandeling gedurende de 10 follow-up jaren niet bekend was en er slechts een beperkte statistische significantie bereikt werd (HR=0,83 ; 95%-BI 0,70 tot 0,99; p=0,04), zonder daling van het aantal sterfgevallen en zonder informatie over de levenskwaliteit^{24,25}.

Preventie van complicaties

In verband met de behandeling van hypertensie:

- Naar aanleiding van de ACCORD-studie werden de bloeddrukstreefwaarden voor diabetici in de aanbevelingen gewijzigd en afgestemd op de bloeddrukstreefwaarden voor hypertensie in het algemeen (< 140/90 mmHg).

Of deze aanpassing valide is, is nog steeds onderwerp van discussie^{26, 27}. Een belangrijke meta-analyse (aantal studies = 40 / aantal patiënten = 100.354) over dit onderwerp werd recent gepubliceerd²⁸. Deze analyse bestudeerde de mogelijke associatie van een antihypertensieve behandeling met micro- en macrovasculaire events bij type 2-diabetes. De globale analyse van de resultaten toont dat door hypertensieve diabetici te behandelen met een antihypertensivum, er een vermindering is van het risico van totale mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen, coronairlijden, CVA, retinopathie en albuminurie. De auteurs analyseerden ook het effect van de antihypertensieve behandeling in functie van de systolische bloeddruk van de patiënten op het ogenblik van de inclusie in de studie, en in functie van de systolische bloeddruk bereikt op het einde van de interventie. Wanneer de patiënten een systolische bloeddruk van 140 mmHg of meer hadden op het ogenblik van inclusie in de studie, was de antihypertensieve behandeling gunstig voor alle hierboven vermelde evaluatiecriteria. Daarentegen was voor patiënten die bij inclusie een systolische bloeddruk beneden de 140 mmHg hadden of bij wie de systolische bloeddruk op het einde van de studie lager was dan 130 mmHg, er enkel een gunstig effect op CVA en albuminurie. Gunstige effecten van een antihypertensieve behandeling zijn dus vooral aangetoond bij patiënten met een systolische bloeddruk van minstens 140 mmHg bij de aanvang van de studie. Er is een verdere vermindering van het risico van CVA in de groep met de striktere

bloeddrukcontrole, maar ten koste van een verhoging van het risico van ernstige ongewenste effecten.

- Een nieuwe *Cochrane Review* bestudeerde de impact van de bloeddrukcontrole op retinopathie bij diabetici²⁹. De beschikbare evidentie wijst op een gunstig effect van de verlaging van de bloeddrukverlaging in de preventie van diabetische retinopathie. Daarentegen is niet bewezen dat er een gunstig effect is in het vertragen van de progressie van een reeds aanwezige diabetische retinopathie; hetzelfde geldt voor de progressie van klinisch significant macula-oedeem of verergering van verlies van de gezichtsscherpte.
 - a. Deze review includeerde studies met heterogene patiëntengroepen en gaf resultaten in subgroepen volgens het type diabetes (1 of 2) en in functie van de toestand van de patiënt bij inclusie wat betreft hypertensie (al of niet gecontroleerd op het ogenblik van de inclusie). Er gebeurde echter geen analyse in functie van de duur van de evolutie van diabetes of van de bereikte bloeddrukstreefwaarden³⁰. Met deze resultaten wordt niet opnieuw in vraag gesteld wat het belang is van een hypertensieve behandeling bij diabetici die als doel heeft de cardiovasculaire complicaties en de evolutie van diabetische nefropathie te reduceren³⁰.
- Een netwerkm-meta-analyse (N=157/n=43.256) evalueerde vergeleek de doeltreffendheid en veiligheid van antihypertensiva bij diabetici met nefropathie³¹. Geen enkel bloeddrukverlagend middel, gebruikt in monotherapie of in associatie, kan de overlevingsduur van diabetici met nefropathie verlengen. In verband met de evolutie naar terminale nefropathie werd enkel met de associatie van een sartan en een ACE-inhibitor (OR=0,62, 95%-BI 0,43 tot 0,90), en met een sartan alleen, een significant voordeel aangetoond. We herinneren eraan dat de CHMP en het EMA het gebruik van bitherapie bij diabetici met nefropathie hebben beperkt omwille van het risico van hyperkaliëmie, nieraantasting en arteriële hypotensie, dat in verschillende grootschalige gecontroleerde gerandomiseerde studies werd aangetoond (ONTARGET, ALTITUDE en VA-NEPHRON)³².

Veiligheid

In de Belgische SKP's is **metformine** gecontra-indiceerd vanaf een creatinineklaring < 45 ml/min of < 60 ml/min, afhankelijk van de SKP van de betrokken specialiteit. In een systematische review werden 65 publicaties (waarvan slechts één RCT) geanalyseerd in verband met het gebruik van metformine bij patiënten met nierinsufficiëntie. Deze systematische review toont dat de metformine-serumconcentraties meestal binnen de therapeutische marge blijven, en dat de lactaatconcentraties niet verhoogd zijn wanneer metformine gebruikt wordt bij patiënten met een eGFR tussen 30 en 60 ml/min. Hoewel deze gegevens vooral afkomstig zijn uit observationele studies of geneesmiddelenbewaking, is volgens de auteurs het voorschrijven van metformine bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie verantwoord^{33, 34}. De recente Franse³⁵ en Nederlandse³⁶ aanbevelingen geven geen contra-indicatie voor metformine bij een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min, maar adviseren een aanpassing van de dosis, met meer regelmatige controle van de nierfunctie en specifieke aandacht voor situaties waarbij het risico van verslechterde nierfunctie kan verhogen. In deze aanbevelingen is gebruik van metformine gecontra-indiceerd wanneer de creatinineklaring daalt tot beneden de 30 ml/min. De systematische review³⁷ ondersteunt deze aanbevelingen.

De cardiovasculaire veiligheidsstudie over **sitagliptine**, opgelegd door de regulerende instanties voor elke nieuwe diabetesmedicatie, werd gepubliceerd (TECOS)³⁸. Net zoals bij saxagliptine en alogliptine geeft ook toevoeging van sitagliptine aan een basisbehandeling geen verhoogd risico van cardiovasculaire events. Een vermindering van het cardiovasculaire risico is nog niet aangetoond.

- a. In deze TECOS-studie was het primaire eindpunt een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of niet-fatale CVA's of hospitalisatie voor instabiele angor. Er was geen verhoging van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen, in tegenstelling tot bij saxagliptine (secundair eindpunt)³⁹. Er dient opgemerkt dat de HbA1c-reductie in de sitagliptine-groep slechts 0,3 % bedroeg ten opzichte van placebo, wat een zeer bescheiden reductie blijft⁴⁰.

Al enkele jaren wordt gewezen op een mogelijk verband tussen het gebruik van **pioglitazon** en kanker (vooral blaaskanker). In dit verband hebben de Amerikaanse en Europese regulerende instanties de voorschrijvers gewaarschuwd voor dit mogelijke risico en een aanpassing van de bijsluiters geadviseerd⁴¹. De follow-upgegevens van 2 epidemiologische studies over een periode van 10 jaar werden onlangs gepubliceerd⁴² en lijken geruststellend.

- a. De ene studie is een prospectieve cohortstudie met (Amerikaanse) diabetici over het optreden van 10 soorten kankers (prostaat, borst, longen, colon, niet-Hodgkin lymfoom, baarmoeder, pancreas, nieren/blaas, rectum en melanoom). De andere studie is een geneste *case control* studie binnen diezelfde cohortstudie die uitgevoerd werd ter evaluatie van blaaskanker. De auteurs vermelden echter dat een verhoogd risico niet kan uitgesloten worden (resultaten in de prospectieve studie : 89,8 per 100.000 patiëntjaren bij de pioglitazon-gebruikers versus 75,9 per 100.000 patiëntjaren bij de niet-gebruikers; aHR=1,06 ; 95%-BI 0,89 tot 1,26 en in de geneste *case-control* studie : pioglitazon was gebruikt bij 19,6 % van de kankergevallen en bij 17,5 % in de controlegroepen ; aHR=1,18 ; 95%-BI 0,78 tot 1,80). In verband met de andere kankers is een statistisch significant verband aangetoond tussen

het gebruik van pioglitazon en een toename van het risico van prostaat- en pancreaskanker, wat verder onderzoek noodzakelijk maakt.

In *La Revue Prescrire* wordt de aandacht getrokken op de risico's van intestinale perforaties bij gebruik van **gliptinen**⁴³. Het EMA berichtte reeds over 35 meldingen van darmobstructie met exenatide en 24 meldingen met liraglutide in 2013. Deze ongewenste effecten zijn overigens met « frequentie zelden » opgenomen in de SKP's van deze twee moleculen. In mei 2015 berichtte het EMA over 36 meldingen van darmobstructies met sitagliptine en 19 meldingen met vildagliptine. De hypothese van het werkingsmechanisme is dat GLP-1 onder andere de maaglediging en de intestinale transit vertraagt.

Naar aanleiding van de publicatie van twee cardiovasculaire veiligheidsstudies over **saxagliptine** (SAVOR-TIMI) en **alogliptine** (EXAMINE), heeft de FDA geoordeeld dat de cardiovasculaire veiligheid aanvaardbaar is. Het signaal wat betreft het risico van hartdecompensatie noopt echter tot verder onderzoek⁴⁴.

Een publicatie analyseerde het verband tussen de verschillende **hypoglykemiërende middelen** en het risico van hartdecompensatie⁴⁵. De auteurs herinneren er eerst en vooral aan dat diabetes op zichzelf geassocieerd is aan een tweemaal hoger risico van hartdecompensatie bij de man en een vijfmaal hoger risico bij de vrouw⁴⁵. Het verband tussen het gebruik en het risico van hartdecompensatie lijkt aangetoond met de glitazonen en de gliptinen. Voor insuline en de hypoglykemiërende sulfamiden is er geen duidelijk verband. Voor de GLP-1-analogen en de SGLT-2-inhibitoren zijn op dit ogenblik geen gegevens beschikbaar^a.

- a. Het verband tussen het gebruik en het risico van hartdecompensatie is aangetoond met de glitazonen (3 RCT's tonen een verhoging van het risico, waarvan 2 statistisch significant) en met de gliptinen (een meta-analyse die onder andere EXAMINE en SAVOR TIMI includeerde, toont een verhoogd maar niet significant risico, in verband met het gebruik van gliptinen ten opzichte van een andere actieve comparator of placebo ; RR=1,16 ; 95%-BI 1,01 tot 1,33). Met de GLP-1-analogen zijn er quasi geen bruikbare gegevens (enkele zeer korte gerandomiseerde studies die een beschermend effect suggereren). Voor insuline is er een complex verband tussen het gebruik en het risico van hartdecompensatie. De water- en zoutretentie geïnduceerd door insuline, werd inderdaad aangetoond (en zou deels verantwoordelijk zijn voor de gewichtstoename) maar de patiënten die doorgaans insuline krijgen, zijn meestal ouder en hebben sinds langere tijd diabetes, wat een onafhankelijke risicofactor zou kunnen zijn voor hartdecompensatie. Hoewel de hypoglykemiërende sulfamiden verantwoordelijk zijn voor een verhoging van de insulinesecretie, leiden ze niet tot water- en zoutretentie. Enkele retrospectieve, epidemiologische studies hebben aangetoond dat het risico van hartdecompensatie met de sulfamiden hoger is dan met metformine en vergelijkbaar met de glitazonen. Metformine is niet geassocieerd aan een verhoogd risico van hartdecompensatie. Wat betreft de SGLT-2-inhibitoren, zijn er op dit ogenblik geen beschikbare gegevens, maar hun werkingsmechanisme (waarbij de diurese verhoogd wordt) suggereert eerder een beschermend effect.

Het Comité voor geneesmiddelenbewaking van het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) onderzoekt het risico van diabetische acidocetose⁴⁶ bij gebruik van **SGLT-2-inhibitoren**. In de loop van de maand mei 2015 waren er reeds wereldwijd een honderdtal gevallen waarbij soms hospitalisatie nodig was. De vermelde gevallen waren meestal

atypisch (geen geassocieerde hyperglykemie), wat bijgedragen heeft tot vertraging in de diagnose en aanpak⁴⁷.

Tussen maart 2008 en november 2012 waren er in het centrum voor geneesmiddelenbewaking van Créteil 41 meldingen van bulleus pemfygoïd toegeschreven aan **gliptinen** (in afnemende volgorde met vildagliptine, sitagliptine en dan saxagliptine)⁴⁸.

Referenties :

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37 Suppl 1:S81-90, Jan. DOI: 10.2337/dc14-S081.
2. Rédaction Prescrire. HbA1c et diagnostic du diabète de type 2. La Revue Prescrire 2014;34:769-70, Octobre.
3. Imamura F, O'Connor L, Ye Z, et al. Consumption of sugar sweetened beverages, artificially sweetened beverages, and fruit juice and incidence of type 2 diabetes: systematic review, meta-analysis, and estimation of population attributable fraction. BMJ 2015;351:h3576. DOI: 10.1136/bmj.h3576.
4. Rédaction Prescrire. Diabète de type 2: "régime méditerranéen" pour retarder la prise d'hypoglycémiant. La Revue Prescrire 2015;35:294.
5. Wise J. Bariatric surgery is linked to more diabetes remission than lifestyle intervention alone, study finds. BMJ 2015;351:h3603. DOI: 10.1136/bmj.h3603.
6. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric–metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. The Lancet 2015;386:964-73. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00075-6.
7. BCFI. Aanpak van type 2-diabetes. Transparantiefiche 2008.
8. Prentice JC, Conlin PR, Gellad WF, et al. Capitalizing on prescribing pattern variation to compare medications for type 2 diabetes. Value Health 2014;17:854-62, Dec. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2674.
9. Frakt A. An Observational Study Goes Where Randomized Clinical Trials Have Not. JAMA 2015;313:1091-2. Comment on: Prentice JC, Conlin PR, Gellad WF, et al. Capitalizing on prescribing pattern variation to compare medications for type 2 diabetes. Value Health 2014;17:854-62, Dec. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2674.
10. Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. The Lancet 2015;385:2057-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60936-9.
11. Soloway B. Dulaglutide as a substitute for long-acting insulin in a basal-bolus regimen? NEJM Journal Watch 2015, June 18. Comment on: Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. The Lancet 2015;385:2057-66. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60936-9.

12. Østoft SH, Christensen M. An alternative combination therapy for type 2 diabetes? *The Lancet* 2015;385:2020-2. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)60615-8.
13. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2014;384:2228-34. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61335-0.
14. Young LA, Buse JB. GLP-1 receptor agonists and basal insulin in type 2 diabetes. *The Lancet* 2014;384:2180-1. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61409-4.
15. Ospina NS, Montori VM. Review: In type 2 diabetes, GLP-1 agonists plus basal insulin reduce HbA1c without increasing hypoglycemia. *American College of Physicians* 2015.
16. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
17. Morey-Vargas OL, Shah P. In metformin-treated type 2 diabetes, weekly dulaglutide was noninferior to daily liraglutide for HbA1c levels. *American Academy of Family Physicians* 2014;161:JC9, November 18.
18. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314:687-99, Aug 18. DOI: 10.1001/jama.2015.9676.
19. Anonymous. Empagliflozin. *Australian Prescriber* 2015, February 13.
20. BCFI. De EMPA-REG-studie: vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit door empagliflozine bij type 2-diabetes. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;42:84-5.
21. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. WITHDRAWN: Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD008143, Jul 29. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub4.
22. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al. Chronic kidney disease and intensive glycaemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015;87:649-59, Mar. DOI: 10.1038/ki.2014.296.
23. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
24. Brett AS. The VA diabetes trial: extended follow-up after intensive glycaemic control. *NEJM J Watch* 2015, June 4. Comment on: Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206, Jun 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1414266.
25. Anonymous. Modest effect of tight glycaemic control for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2015;53:86. DOI: 10.1002/14651858.
26. Wise J. Blood pressure targets for type 2 diabetes should be lower, say researchers. *BMJ* 2015;350:h749. DOI: 10.1136/bmj.h749.

27. Rabi DM, Padwal R, Tobe SW, et al. Risks and benefits of intensive blood pressure lowering in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2013;185:963-7, Aug 6. DOI: 10.1503/cmaj.120112.
28. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603-15, Feb 10. DOI: 10.1001/jama.2014.18574.
29. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127. DOI: 10.1002/14651858.CD006127.pub2.
30. Smith AS, Tamhane S. Review: Intensive blood pressure control reduces retinopathy in diabetes. *American College of Physicians* 2015, June 16. Comment on: Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127. DOI: 10.1002/14651858.CD006127.pub2.
31. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *The Lancet* 2015;385:2047-56. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)62459-4.
32. EMA. Combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS) to be restricted – CHMP endorses PRAC recommendation. 2014;EMA/294911/2014, May 23.
33. Scheen AJ. Metformin should not be contraindicated in patients with type 2 diabetes and mild to moderate renal impairment. *Evid Based Med* 2015;20:115, Jun. Comment on: Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298, DOI: 10.1136/ebmed-2015-110184.
34. Anonymous. Time to reconsider metformin in CKD? *Drug Ther Bull* 2015;53:26-7.
35. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.
36. Rutten GE, De Grauw WJ, Nijpels G. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). *Huisarts Wet* 2013;10.
37. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-75, Dec 24-31. DOI: 10.1001/jama.2014.15298.
38. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, Jun 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
39. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
40. Brett AS. Cardiovascular effect of Sitagliptin in type 2 diabetes. *NEJM J Watch* 2015, June 11. Comment on: Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015, Jun 8. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
41. Wise J. No strong association is found between pioglitazone and bladder cancer. *BMJ* 2015;351:h3934. DOI: 10.1136/bmj.h3934.

42. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA 2015;314:265-77, Jul 21. DOI: 10.1001/jama.2015.7996.
43. Rédaction Prescrire. Gliptines, exénatide, liraglutide: "obstructions intestinales". La Revue Prescrire 2015;35:665.
44. Husten L. Diabetes drugs get neither restrictions nor endorsements from FDA committee. J Watch 2015;April 16.
45. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. The Lancet 2015;385:2107-17. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)61402-1.
46. EMA. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started. EMA 2015;EMA/390062/2015, June 12.
47. Rédaction Prescrire. Gliflozines: acidocétoses. Revue Prescrire 2015;35:673.
48. Rédaction Prescrire. Gliptines: pemphigoïdes bulleuses. La Revue Prescrire 2014;34.

Type 2-diabetes

Publicatiedatum tot 1 september 2014

Epidemiologie van diabetes

In een observationele studie, uitgevoerd op basis van administratieve gegevens, werd aangetoond dat gebruik van statines in hoge doses (rosuvastatine ≥ 10 mg ; atorvastatine ≥ 20 mg ; simvastatine ≥ 40 mg) geassocieerd is aan een matige verhoging (+15 %) van het risico van type 2-diabetes, in vergelijking met gebruik van statines in lagere doses. Clinici dienen hiermee rekening te houden bij de keuze van een statine¹.

Niet-medicamenteuze aanpak bij de preventie van type 2-diabetes

In een subgroepanalyse van een gerandomiseerde en gecontroleerde studie in de eerstelijnszorg werd de preventieve doeltreffendheid van een mediterraan dieet bij type 2-diabetes bestudeerd (primaire preventie)². Na een gemiddelde *follow-up* van 4 jaar was er een relatieve daling van het risico van type 2-diabetes bij ongeveer 40 % van de patiënten die een mediterraan dieet volgden met extra olijfolie van eerste persing, in vergelijking met een gewoon vetarm dieetadvies. De deelnemers moesten noch hun lichamelijke activiteit verhogen, noch hun calorie-inname beperken. Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft lichaamsgewicht, buikomtrek en niveau van lichamelijke activiteit, wat suggereerde dat het effect gerelateerd was aan de keuze van de voedingsmiddelen en niet aan een eventueel gewichtsverlies². Het mechanisme waarbij het risico van type 2-diabetes verlaagd wordt door mediterrane voeding is niet bekend.

- a. RCT, uitgevoerd in Spanje in eerstelijnszorg. Het primaire doel was de doeltreffendheid van het mediterrane dieet (met extra olijfolie van eerste persing of met noten) in de preventie van cardiovasculaire events te evalueren bij patiënten met hoog cardiovasculair risico maar zonder cardiovasculaire antecedenten (PREDIMED-studie). In een subgroep van 3.541 patiënten tussen 55 en 80 jaar die nog geen diabetes hadden, werd de incidentie van type 2-diabetes gedurende de studietijd (gemiddelde *follow-up* van 4,1 jaar), geëvalueerd. De multivariaat *hazard ratio's* bedroegen 0,6 (95 %-BI 0,43 tot 0,85) voor het mediterrane dieet met extra olijfolie van eerste persing en 0,82 (95 %-BI 0,61 tot 1,10) voor het mediterrane dieet met noten. Een hypothese is dat dit type voedingspatroon de ontsteking zou kunnen verminderen alsook oxidatiestress en insulineresistentie. Eén van de beperkingen is dat diabetes geen primair eindpunt was in deze studie, en dat het gaat om een secundaire analyse bij een subgroep van patiënten die geselecteerd werden na randomisatie op basis van het feit dat ze geen diabetes hadden. De bestudeerde populatie was voornamelijk van het blanke ras en had een hoog cardiovasculair risico, wat de veralgemening van de resultaten beperkt³.

Niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

In het kader van de doeltreffendheid van bariatrische chirurgie verschenen onlangs de langetermijn *follow-up* gegevens van een prospectieve studie in eerstelijnszorg, waarbij het remissiepercentage en de diabetesgerelateerde complicaties bij obese

patiënten die een ingreep ondergingen, vergeleken werden met een controlegroep (*Swedish Obese Subjects*)^a. Na 15 jaar was het remissiepercentage lager dan bij de vroegtijdige *follow-up* (30,4 % na 15 jaar versus 72,3 % na 2 jaar) maar nog steeds significant hoger in de groep met bariatrische chirurgie. De cumulatieve incidentie van macrovasculaire complicaties (32 % risicoreductie) was significant lager in de groep met bariatrische chirurgie, evenals de microvasculaire complicaties (meer dan 50 % risicoreductie).

- a. Prospectieve cohortstudie, uitgevoerd in 25 heelkundige diensten en in 480 eerstelijnscentra in Zweden, waarbij 4.047 patiënten werden geïncludeerd; 2.010 patiënten kozen voor chirurgie en 2.037 patiënten werden geïncludeerd in de controlegroep en geselecteerd in functie van hun overeenkomst met patiënten die een ingreep ondergingen (18 verschillende variabelen). 260 van de geïncludeerde patiënten in de controlegroep en 343 patiënten in de groep met bariatrische chirurgie hadden diabetes bij studieaanvang. De inclusie- en exclusiecriteria waren dezelfde voor beide groepen. De groepen verschilden voor bepaalde criteria, met in de interventiegroep patiënten die gemiddeld 1,7 jaar jonger waren, met een hogere bloeddruk, BMI en nuchter insulinegehalte, wat betekende dat deze groep *a priori* een minder gunstig profiel had. Negentig dagen na studieaanvang bedroeg de mortaliteit 0,58 % in de interventiegroep en 0,38 % in de controlegroep. Het remissiepercentage voor diabetes bedroeg 72,3 % na 2 jaar (versus 16,4 % in de controlegroep, OR=13,3 ; 95 %-BI 8,5 tot 20,7 ; $p < 0,001$) en 30,4 % na 15 jaar opvolging (versus 6,5 % in de controlegroep, OR=6,3 ; 95 %-BI 2,1 tot 18,9 ; $p < 0,001$). Macrovasculaire complicaties werden vastgesteld bij 44,2 per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep en 31,7 per 1.000 patiëntjaren in de interventiegroep (HR=0,68 ; 95 %-BI 0,54 tot 0,85 ; $p=0,001$). De cumulatieve incidentie van microvasculaire complicaties bedroeg 41,8 per 1.000 patiëntjaren in de controlegroep en 20,6 per 1.000 patiëntjaren in de interventiegroep (HR=0,44 ; 95 %-BI 0,34 tot 0,56 ; $p<0,001$)⁴.

Medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

Middelen inwerkend op het incretinesysteem

GLP1-analogen

Dulaglutide

Dulaglutide is een langwerkende GLP1-analoog waarvoor onlangs de vergunning voor het in de handel brengen werd verleend door het EMA. In een zes maanden durende kleine studie werd aangetoond dat één injectie dulaglutide per week niet minder doeltreffend is dan een dagelijkse injectie van liraglutide wat betreft de glykemiecontrole⁵. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de doeltreffendheid van dulaglutide bij diabetescomplicaties⁶.

Exenatide

In een reeds eerder beschreven studie werd exenatide voor wekelijkse toediening vergeleken met insuline glargine voor dagelijkse injectie bij diabetici die onvoldoende gecontroleerd waren met hun basisbehandeling^a. Na 3 jaar opvolging toonden de resultaten nog steeds een gunstig maar klein

effect van exenatide op de glykemiecontrole (met onzekere klinische relevantie). Dit effect dient afgewogen te worden tegen het vaker optreden van bepaalde ongewenste effecten. Met de wekelijkse toediening van exenatide traden diarree en braken tweemaal vaker op, nausea trad 7 maal vaker op. Hypoglykemie trad daarentegen 3 maal minder frequent op. Het aandeel ernstige ongewenste effecten was hetzelfde in beide groepen. De doeltreffendheid bij diabetescomplicaties werd niet bestudeerd.

- a. DURATION-3 : Open label studie bij 456 patiënten met onvoldoende glykemiecontrole ondanks een optimale behandeling op basis van orale antidiabetica. De patiënten werden gerandomiseerd naar een bijkomende behandeling met 1 wekelijkse injectie van 2 mg exenatide, of een behandeling met 1 dagelijkse injectie van insuline glargine. Na een opvolgingsduur van 3 jaar bleef het effect van exenatide op de glykemiecontrole iets langer aanhouden in vergelijking met insuline glargine, met een gemiddeld verschil van 0,2 % in HbA1c (95 %-BI 0,39 % tot 0,02 % ; $p=0,03$) maar nog steeds met onzekere klinische relevantie. Gastro-intestinale ongewenste effecten traden vaker op met exenatide : nausea bij 15 % (versus 2 % met insuline), diarree bij 14 % (versus 7 %), braken bij 6 % (versus 3 %). Ze kwamen minder vaak voor na verloop van tijd. In beide groepen rapporteerde 15 % van de patiënten ernstige ongewenste effecten. Hypoglykemie trad driemaal zo vaak op met insuline glargine (0,9 episode/patiënt/jaar, versus 0,3 met exenatide).

DPP4-inhibitoren

Linagliptine

Een fase 3-studie evalueerde het effect van een « add-on » behandeling op basis van linagliptine versus placebo^a. De HbA1 was iets meer verminderd met linagliptine (-0,6 %). Er zijn geen gegevens beschikbaar over harde eindpunten. De ongewenste effecten traden in beide groepen even frequent op. Hypoglykemie was het meest frequente ongewenst effect in beide groepen, zonder statistisch significant verschil. Hypoglykemie trad echter frequenter op met linagliptine bij patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen. Er wordt vaak gewezen op hypoglykemie en de gevolgen ervan in het kader van de veiligheid van behandelingen bij diabetes, vooral bij ouderen, en het is één van de argumenten die de aanbeveling ondersteunen om de glykemische streefwaarde te individualiseren en te streven naar een minder strikte glykemische controle bij ouderen^{7, 8}.

- a. Fase 3-RCT bij 241 diabetici (leeftijd 70 jaar of ouder) die onvoldoende onder controle waren ($HbA1c > 7\%$) met metformine, een sulfamide of basaal insuline, of de combinatie van deze moleculen. Ze werden gerandomiseerd naar linagliptine 5mg of placebo. *Follow-up* 24 weken. Het primaire eindpunt was het verschil in HbA1c. De vermindering in HbA1 bedroeg gemiddeld -0,64% na 24 weken met linagliptine in vergelijking met placebo. De ongewenste effecten traden even frequent op in beide groepen (75,9%). Ze werden beoordeeld als « ernstig » bij 8,6 % van de patiënten met linagliptine versus 6,3 % van de patiënten met placebo (geen statistische toets). Hypoglykemie was het meest frequente ongewenst effect in beide groepen, zonder statistisch significant verschil (24,1 % in de linagliptinegroep en 16,5 % in de

placebogroep ; OR 1,58 ; 95 %-BI 0,78 tot 3,78 ; p=0,208). Hypoglykemie trad frequenter op met linagliptine bij patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide kregen als basisbehandeling⁹.

Natrium-glucose-cotransporters 2-inhibitoren (SGLT2)

SGLT2-inhibitoren behoren tot een recent beschikbare nieuwe klasse orale hypoglykemiërende middelen. Ze zijn verantwoordelijk voor 90 % reabsorptie van de door de nieren gefilterde glucose ter hoogte van de proximale niertubuli. Het hypoglykemiërende effect is gebaseerd op vermindering van deze reabsorptie van glucose in de nieren. Twee moleculen, dapagliflozine^a en canagliflozine^b, werden geëvalueerd en een vergunning voor het in de handel brengen werd verleend door de regelgevende instanties. Twee andere moleculen (empagliflozine en ipragliflozine) worden momenteel geëvalueerd¹⁰. In België is op dit ogenblik enkel canagliflozine gecommercialiseerd (sinds 1 december 2014). Het geringe effect op de glykemiecontrole, de ongewenste effecten (voornamelijk infecties van het urogenitale stelsel door de geïnduceerde glycosurie) en het gebrek aan gegevens over de veiligheid op langere termijn en op de harde eindpunten maken dat deze moleculen op dit ogenblik zeker niet de eerste keuze zijn bij de aanpak van type 2-diabetes. De diversificatie van het therapeutisch arsenaal bij diabetes is welgekomen, maar meer studies zijn nodig om de plaats van deze moleculen bij de behandeling van type 2-diabetes te bepalen. Er zijn onvoldoende gegevens over de doeltreffendheid op eindpunten met betrekking tot diabetescomplicaties, over de doeltreffendheid in geval van verminderde nierfunctie en over mogelijk ernstige ongewenste effecten (prostaatkanker, borstcarcinoom en blaaskanker)¹⁰.

- a. Dapagliflozine, de eerste vertegenwoordiger van deze nieuwe therapeutische klasse, is op Europees niveau vergund sinds november 2012 en is reeds in bepaalde Europese landen, maar nog niet in België, gecommercialiseerd. Dapagliflozine werd in enkele gerandomiseerde en gecontroleerde studies bestudeerd, zelden gedurende meer dan 24 weken en enkel op intermediaire eindpunten (HbA1c-reductie)¹¹⁻¹³. Deze studies werden uitgevoerd versus placebo, voornamelijk bij diabetici die onvoldoende onder controle waren met orale monotherapie (metformine ; n=546, sulfamide ; n=597, pioglitazon ; n=420) of met insuline geassocieerd aan andere orale behandelingen (n=808). In twee RCT's (n=485+282) werd dapagliflozine vergeleken met placebo bij type 2-diabetici die nog geen medicamenteuze behandeling kregen. Deze studies toonden een significante maar geringe HbA1c-reductie in de orde van 0,5 % alsook een gemiddeld gewichtsverlies van 1 tot 2 kg. Eén enkele studie duurde langer dan 24 weken (n=814 ; 52 weken) en vergeleek dapagliflozine met glipizide bij diabetici die reeds metformine kregen, al of niet geassocieerd aan andere orale behandelingen (*non-inferiority* studie, niet-dubbelblind). Dapagliflozine was niet minder doeltreffend dan glipizide wat betreft HbA1c-reductie. Het werkingsmechanisme van dapagliflozine leidt niet tot hypoglykemie, doch in de fase 3-studies trad hypoglykemie zeer frequent op ($\geq 1/10$) wanneer dapagliflozine geassocieerd was aan een hypoglykemiërend sulfamide of insuline¹³. Vulvovaginitis, balanitis en andere geassocieerde genitale infecties zoals urineweginfecties, vooral bij de vrouw, traden frequent op ($\geq 1/100$ en $< 1/10$). Lage rugpijn, dysurie en polyurie

traden eveneens op. Vanwege onzekerheid omtrent een mogelijke lichte verhoging van het risico van prostaatkanker, borstcarcinoom en blaaskanker, heeft het EMA bijkomend onderzoek geëist¹³. Nierinsufficiëntie vermindert het hypoglykemiërend effect van de molecule en verhoogt het risico van ongewenste effecten¹⁴. Deze molecule zou niet mogen gebruikt worden bij patiënten met eGFR<60ml/min/1.73m², waardoor het gebruik ervan bij ouderen beperkt is¹¹.

- b. Canagliflozine is de tweede vertegenwoordiger van deze therapeutische klasse. In het vergunningsdossier van het EMA¹⁵ wordt vermeld dat canagliflozine bestudeerd werd in 9 RCT's, bij in totaal ongeveer 10.000 diabetici. Een studie vergeleek canagliflozine met placebo in monotherapie en toonde na 26 weken een HbA1c-reductie in de orde van 1,16 % met de dosis van 300 mg en van 0,91 % met de dosis van 100 mg. Twee studies werden uitgevoerd bij patiënten die metformine kregen als basisbehandeling. In de ene studie werd canagliflozine vergeleken met glimepiride en in de andere studie met sitagliptine gedurende 52 weken. In beide gevallen was canagliflozine minstens even doeltreffend wat betreft de HbA1c-reductie. Een studie waarbij canagliflozine vergeleken werd met placebo bij patiënten die insuline kregen als onderhoudsbehandeling, toonde na 18 weken een HbA1c-reductie van 0,7 %. Twee studies werden uitgevoerd bij patiënten die een associatie kregen van metformine en een sulfamide. In de ene studie werd canagliflozine vergeleken met sitagliptine en in de andere studie met placebo. In een studie werd canagliflozine vergeleken met placebo bij patiënten die de associatie metformine+pioglitazon kregen. Onder de studies die canagliflozine vergeleken met placebo bij patiënten die reeds mono- of bitherapie kregen (waaronder metformine), was het HbA1c-gehalte verminderd met 0,76 à 0,92 % bij de dosis van 300 mg en 0,62 à 0,74 % bij de dosis van 100 mg. Het EMA heeft derhalve in februari 2014 een positief advies gegeven voor vergunning voor het in de handel brengen van een gecombineerde formule canagliflozine/metformine in verschillende doseringen¹⁶. In een studie uitgevoerd bij patiënten met matige aantasting van de nierfunctie was canagliflozine minder doeltreffend en de HbA1c-reductie bedroeg 0,3 % met de dosis van 100 mg¹⁵. Ten slotte was in een studie uitgevoerd bij een oudere populatie (tussen 55 en 80 jaar), de doeltreffendheid qua glykemiecontrole dezelfde in deze leeftijdsgroep¹⁵.

In the pipeline

Een raadgevend comité van de FDA pleitte voor de vergunning voor het in de handel brengen van een nieuwe insulinevorm voor inhalatie. Dit is verrassend, gezien de zeer kritische FDA-herziening in verband met de gebruiksveiligheid van deze molecule, naar aanleiding van ongerustheid over een mogelijke toename van het risico van longkanker in de klinische studies, waarop reeds gewezen werd met de vorige molecule voor inhalatie die sindsdien uit de markt werd genomen¹⁷.

Strikte glykemiecontrole en cardiovasculaire risicofactoren

De Cochrane review over de vergelijking tussen strikte glykemiecontrole en standaardcontrole, die reeds in 2011 besproken werd in de Folia update over diabetes, werd geactualiseerd^{a,18}. Acht nieuwe studies (4.926 bijkomende patiënten) werden geïnccludeerd in deze update. De conclusies van de meta-analyse zijn niet gewijzigd. Enerzijds zijn er, ondanks een toename met 16 %

van het aantal patiënten, nog steeds weinig gegevens over de eindpunten, en het risico van bias van de geïnccludeerde studies is hoog. Anderzijds is de totale mortaliteit of cardiovasculaire mortaliteit niet verminderd wanneer gestreefd wordt naar een striktere glykemiecontrole (ten opzichte van een meer conventionele aanpak). Er is wel een verminderd risico van microvasculaire complicaties (- 12 % ; gegevens met hoog risico van bias), maar eveneens een hoger risico van ernstige ongewenste effecten en een verdubbeling van het aantal gevallen van ernstige hypoglykemie.

- a. Meta-analyse van 28 RCT's (34.912 deelnemers). De geïnccludeerde studies vergeleken de pre-gespecificeerde streefwaarden van intensieve glykemiecontrole met conventionele glykemiecontrole bij volwassenen met type 2-diabetes. Slechts in 2 studies is er een gering risico van bias op alle bestudeerde domeinen. Er is geen verschil in de totale mortaliteit (RR=1,00 met 95 %-BI 0,92 tot 1,08 ; 34.325 deelnemers, 24 studies) of de cardiovasculaire mortaliteit (RR=1,06 met 95 %-BI 0,94 tot 1,21 ; 34.177 deelnemers, 22 studies). De striktere glykemiecontrole gaf geen significante vermindering in de macrovasculaire complicaties (samengesteld eindpunt) volgens het *random effects model*, maar wel volgens het *fixed effects model* (RR (random)=0,91 ; 95%-BI 0,82 tot 1,02; en RR (fixed)=0,93 ; 95%-BI 0,87 tot 0,99; 32.846 deelnemers, 14 studies). Voor deze uitkomst was de heterogeniteit echter substantieel. Met de intensieve controle was er een vermindering van het aantal niet-fatale myocardiinfarcten (RR=0,87 ; 95%-BI 0,77 tot 0,98; 30.417 deelnemers, 14 studies), amputaties (RR=0,65 ; 95%-BI 0,45 tot 0,94; 1.200 deelnemers, 11 studies), microvasculaire complicaties (RR=0,88 ; 95 %-BI 0,82 tot 0,95; 25.927 deelnemers, 6 studies), nefropathie (RR=0,75 ; 95%-BI 0,59 tot 0,95; 28.096 deelnemers, 11 studies), retinopathie (RR=0,79 ; 95%-BI 0,68 tot 0,92; 10.300 deelnemers, 9 studies) en van het risico van fotocoagulatie (RR=0,77 ; 95%-BI 0,61 tot 0,97; 11.212 deelnemers, 8 studies). Er was geen vermindering van het risico bij niet-fatale CVA's en bij noodzaak voor cardiale of perifere revascularisatie. Een meer strikte controle verhoogde het risico van ernstige hypoglykemie (RR=2,18 ; 95 %-BI 1,53 tot 3,11; 28.794 deelnemers, 12 studies) en ernstige ongewenste effecten (RR=1,06 ; 95%-BI 1,02 tot 1,10; 24.280 deelnemers, 11 studies). Er was geen effect op de criteria met betrekking tot de levenskwaliteit in het algemeen.

Veiligheid

Naar aanleiding van signalen voor een acuut risico van blaaskanker met pioglitazon, werd in een publicatie van de Australische gezondheidsinstanties de stand van zaken gegeven van de veiligheidsgegevens over deze molecule¹⁹. Tot september 2013 kreeg de *Therapeutic Goods Administration* 212 meldingen van ongewenste effecten. Het ging voornamelijk om gevallen van hartdecompensatie, oedemen, gewichtstoename en fracturen bij de vrouw, maar er werden ook 11 gevallen van blaaskanker gerapporteerd, terwijl vóór juni 2011 geen gevallen gerapporteerd werden. De Australische instanties besluiten dat de risico-batenverhouding van pioglitazon op lange termijn gunstig blijft en dat de voorschrijvers de voordelen ervan moeten afwegen tegenover de gekende risico's vooraleer deze molecule voor te schrijven. Deze farmacovigilantiegegevens, met een risico van bias, zijn nuttig

om de aandacht te vestigen op de veiligheidsgegevens die dienen bestudeerd te worden in toekomstige gerandomiseerde en gecontroleerde studies.

Sinds de terugtrekking van rosiglitazon in 2010 eist de FDA dat er cardiovasculaire veiligheidsstudies uitgevoerd worden met alle nieuwe orale hypoglykemiërende middelen die op de markt zijn²⁰. Twee studies die in deze context uitgevoerd werden met moleculen van de klasse van DPP4-inhibitoren, werden gepubliceerd. De eerste studie (SAVOR-TIMI) analyseerde saxagliptine^a, de tweede studie (EXAMINE) analyseerde alogliptine^b, telkens bij populaties met hoog cardiovasculair risico. Deze studies toonden geen verhoging van het cardiovasculaire risico. Er was ook geen cardiovasculaire winst, terwijl de glykemische controle beter was in de behandelde groep ten opzichte van placebo²¹. Een bewezen HbA1c-reductie ten opzichte van placebo leidt niet noodzakelijk tot een vermindering van het cardiovasculaire risico, zodat het voordeel van gebruik van HbA1c als intermediair eindpunt in vraag gesteld dient te worden²⁰. Het feit dat hun doeltreffendheid enkel bewezen werd op intermediaire eindpunten, en rekening houdend met de onzekerheden in verband met risico's gerelateerd aan de pancreas en de kostprijs van deze moleculen, zijn ze geen eerste keuze bij de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes.

- a. RCT bij 16.492 diabetici met hoog cardiovasculair risico (aanwezigheid van antecedenten of risicofactoren). De patiënten kregen saxagliptine of placebo bovenop hun gebruikelijke antidiabetische behandeling. Mediane opvolgingsduur van 2,1 jaar. Het primaire eindpunt was een composiet eindpunt van cardiovasculaire overlijdens, myocardinfarcten en niet-fatale ischemische CVA's. Dit primaire eindpunt trad even frequent op in de twee groepen (7,3% met saxagliptine versus 7,2% met placebo ; HR met saxagliptine 1,00 ; 95 %-BI 0,89 tot 1,12 ; p=0,99 voor de *superiority* ; p<0,001 voor de *non-inferiority*). In de saxagliptinegroep werden meer patiënten gehospitaliseerd omwille van hartdecompensatie (3,5% versus 2,8% ; HR=1,27 ; 95 %-BI 1,07 tot 1,51 ; p=0,007). Het aantal gevallen van gediagnosticeerde acute en chronische pancreatitis was identiek in de twee groepen (acute pancreatitis bij 0,3% in de saxagliptinegroep en 0,2% in de placebogroep ; chronische pancreatitis bij <0,1% in de saxagliptinegroep en 0,1% in de placebogroep)²². De toename van het aantal hospitalisaties omwille van hartinsufficiëntie, een bij het begin van de studie niet-gespecificeerd eindpunt, vereist aanvullend onderzoek²³
- b. *Non-inferiority* RCT bij 5.380 patiënten met type 2-diabetes, gehospitaliseerd na myocardinfarct of instabiele angor binnen de 15 à 90 dagen vóór inclusie. De patiënten kregen alogliptine of placebo bovenop hun bestaande antidiabetische en cardiovasculaire behandeling. Mediane opvolgingsduur 18 maanden. Het primaire eindpunt was een composiet eindpunt van cardiovasculaire overlijdens, myocardinfarcten en niet-fatale ischemische cerebrovasculaire accidenten. Het primaire eindpunt trad even frequent op in beide groepen (11,3 % met alogliptine en 11,8% met placebo ; HR=0,96 ; p<0,001 voor de *non-inferiority*). Hartinsufficiëntie was geen eindpunt in deze studie²⁴.

Reeds bij het op de markt komen van deze middelen kwamen er signalen van een mogelijk verhoogd risico van pancreatitis bij gebruik van middelen inwerkend op het incretinesysteem, maar dit werd pas in 2013 een actueel onderwerp²⁵. In de loop van het jaar 2014 verschenen meerdere geruststellende publicaties hierover: twee meta-analyses^{26, 27} en een epidemiologische studie²⁸. In de hierboven besproken cardiovasculaire veiligheidsstudie SAVOR-TIMI zijn er ook gegevens over het (niet verhoogd) risico van acute en chronische pancreatitis met saxagliptine²². De eerste meta-analyse^a evalueerde het risico van pancreatitis en pancreaskanker bij gebruik van gliptinen, in vergelijking met placebo of een andere actieve behandeling bij patiënten met type 2-diabetes. Het besluit is dat dit risico niet gewijzigd is. De in deze RCT's geïncludeerde patiënten werden geselecteerd op basis van een lager risicoprofiel voor pancreatitis en de modaliteiten voor diagnosestelling van episodes van acute pancreatitis (die meestal niet tot de gepredefinieerde eindpunten behoren) kunnen onduidelijk zijn, wat een bron van bias is bij de interpretatie van deze resultaten. Het beperkt aantal events en de korte duur van de studies laten geen adequate evaluatie van het risico van pancreaskanker toe²⁷. Het besluit van de tweede meta-analyse^b is dat de incidentie van pancreatitis bij de patiënten die een geneesmiddel nemen dat inwerkt op het incretinesysteem, laag is en dat deze geneesmiddelen het risico niet verhogen in vergelijking met placebo of andere actieve behandelingen. De patiënt-controlestudie^c had als doel te bepalen of het gebruik van geneesmiddelen inwerkend op het incretinesysteem bij patiënten met type 2-diabetes geassocieerd was aan een verhoogd risico van pancreatitis, in vergelijking met hypoglykemiërende sulfamiden. Het resultaat toont opnieuw geen significant verband tussen het gebruik van deze therapeutische klasse en het risico van acute pancreatitis²⁹. Nog binnen dit kader werden eveneens de expertiserapporten van de regulerende instanties (EMA en FDA) besproken^d en deze kwamen tot hetzelfde besluit. De bestudeerde gegevens zijn dus geruststellend, maar op dit ogenblik nochtans onvoldoende om te kunnen besluiten dat er geen oorzakelijk verband is tussen het gebruik van deze moleculen en het risico van pancreatitis^{29, 30}.

- a. Meta-analyse van RCT's. Studies (> 12 weken) waarbij een gliptine vergeleken werd met placebo of een andere actieve behandeling (ander oraal antidiabeticum of insuline) bij patiënten met type 2-diabetes, werden geïncludeerd. 129 RCT's (n=68.318, mediane studieduur = 24 weken) beantwoordden aan de inclusiecriteria. Er was geen significant verschil tussen de groepen wat betreft het risico van pancreatitis, pancreaskanker en ernstige ongewenste effecten. Pancreatitis werd gerapporteerd in 25 studies (n=20.526), met een gewogen *event rate* van 0,17 % in de gliptinegroep, versus 0,18 % in de controlegroep (RRR 6,7 % ; 95 %-BI -69 tot 48). Pancreaskanker werd gerapporteerd in 15 studies (n=10.815) met een gewogen *event rate* van 0,13 % in de gliptinegroep versus 0,18 % in de controlegroep (RR 28 % ; 95 %-BI -61 tot 68). De ernstige ongewenste effecten werden gerapporteerd in 111 studies (n=62.022) met een gewogen *event rate* van 6,1 % in de gliptinegroep versus 6,3 % in de controlegroep (RRR 2,8 % ; 95 %-BI -4 tot 10)²⁷.
- b. Meta-analyse van 55 RCT's, 3 retrospectieve cohortstudies en 2 patiënt-controlestudies (n=353.639 patiënten). De gepoolde resultaten van de 55 RCT's (met

klein tot matig risico van bias en 37 gevallen van pancreatitis, wat overeenkomt met een basisincidentie van 0,11 %) tonen geen verhoogd risico met geneesmiddelen inwerkend op het incretinesysteem in vergelijking met de controlegroep (OR 1,11 ; IC à 95% de 0,57 à 2,17). De analyses per type geneesmiddel inwerkend op het incretinesysteem tonen dezelfde resultaten (OR 1,05 met 95%-BI 0,37 tot 2,94 met de GLP-1-analogen versus controlegroep, en OR 1,06 met 95 %-BI 0,46 tot 2,45 met de gliptinen versus controlegroep). Er wordt ook geen verschil gezien wanneer de gegevens geanalyseerd worden in functie van het type controlebehandeling. De 3 retrospectieve cohortstudies (met matig tot hoog risico van bias) telden 1.466 gevallen van pancreatitis, wat overeenkomt met een basisincidentie van 0,47 % ; deze studies toonden ook geen verhoogd risico van pancreatitis, noch met exenatide, noch met sitagliptine. Eén van de patiënt-controlestudies met matig risico van bias (1.003 gevallen, 4.012 controlepatiënten) toonde geen verband (*adjusted* OR 0,98 ; 95 %-BI 0,69 tot 1,38) terwijl een andere patiëntcontrolestudie (1.269 gevallen, 1.269 controlepatiënten) met matig risico van bias suggereert dat er een verhoogd risico van acute pancreatitis is bij gebruik van exenatide of sitagliptine (*adjusted* OR 2,07 ; 95%-BI 1,36 tot 3,13 voor gebruik gedurende 2 jaar)²⁶. Geen van de geïnccludeerde RCT's was bedoeld om de episodes van acute pancreatitis te bepalen of te beoordelen, en de verhouding van patiënten met gekende risicofactoren voor acute pancreatitis (gevorderde leeftijd, obesitas, duur van diabetes, antecedenten van acute pancreatitis, aanwezigheid van galblaasstenen, alcoholmisbruik) was in deze studies niet duidelijk²⁹. De geïnccludeerde observationele studies gaan over een bredere en waarschijnlijk meer representatieve populatie voor de reële situatie. Er werden meer episodes van acute pancreatitis gerapporteerd. Deze studies hebben een matig tot hoog risico van bias, laten niet toe de reële blootstelling en de juistheid van de diagnose 'pancreatitis' met zekerheid te bevestigen en corrigeren slechts in beperkte mate voor mogelijke « *confounders* ». De resultaten zijn inconsistent, maar suggereren meestal een niet-significante verhoging van het risico van acute pancreatitis.²⁹

- c. Cohortstudie uitgevoerd in 680 centra voor huisartsgeneeskunde in het Verenigd Koninkrijk. 20.478 nieuwe gebruikers van middelen inwerkend op het incretinesysteem werden gematcht aan 51.712 gebruikers van hypoglykemiërende sulfamiden. De incidentie van acute pancreatitis bedroeg 1,45 voor 1.000 patiënten per jaar (95 %-BI ; 0,99 tot 2,11) voor de gebruikers van middelen inwerkend op de incretines en 1,47 (95 %-BI 1,23 tot 1,76) voor gebruikers van hypoglykemiërende sulfamiden. Het risico van acute pancreatitis was identiek in de twee groepen (*hdPS adjusted Hazard Ratio* = 1 ; 95 %-BI 0,59 tot 1,70)²⁹.
- d. De FDA en het EMA bestudeerden talrijke gegevens afkomstig uit meerdere bronnen (toxicologische studies bij het gezonde dier, studies op modellen van knaagdieren met diabetes, herziening van gegevens uit klinische en observationele studies...). De gegevens bevestigen geen causaal verband tussen het gebruik van middelen inwerkend op het incretinesysteem en pancreatitis of pancreaskanker^{29, 30}. Het is echter moeilijk om een oorzakelijk verband aan te tonen op basis van *case-reports* en observationele studies, vooral wanneer het over vrij zeldzame events gaat (de incidentie van acute pancreatitis bij diabetici bijvoorbeeld is 15 per 10.000 patiënten per jaar²⁹), die een lange latentietijd hebben en waarin de ziekte zelf een bijdrage kan leveren.³⁰. Hetzelfde geldt voor gegevens afkomstig uit gerandomiseerde en gecontroleerde studies, wanneer de criteria voor het diagnosticeren van deze events niet nauwkeurig werden omschreven.³¹.

Het risico van melkacidose is de meest beperkende factor bij voorschrijven van metformine. Dit risico werd meerdere malen onderzocht en lijkt niet groter bij diabetici die metformine innemen dan bij diabetici die geen metformine gebruiken. Het risico van melkzuuracidose is het grootst bij intraveneuze injectie van een geïodeerd contrastmiddel. Het wordt steeds duidelijker dat de in de bijsluiter vermelde beperkingen van het gebruik van metformine te strikt zijn. In de SKP wordt vooral nierinsufficiëntie vermeld als contra-indicatie (creatinineklaring < 60 ml/min), wat een overdreven voorzorg is in het licht van de huidige gegevens. De auteurs suggereren een vermindering van de dosis vanaf een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min en zetten aan tot voorzichtigheid en nauwgezette opvolging indien de creatinineklaring <30ml/min. Bijzondere aandacht moet vooral geschonken worden aan acute situaties met risico van snelle verslechtering van de nierfunctie (dehydratie, ernstige infectie, shock, intraveneuze toediening van contraststof) en risico van hypoxie (acute cardiale of respiratoire insufficiëntie, bleeding, shock, sepsis...). In dergelijke situaties is het aan te raden de behandeling met metformine uit te stellen³².

Insuline degludec, een nieuwe analoog van de langwerkende insuline die vergund is op Europees niveau (nog niet in België) aan de klassieke concentratie van 100 eenheden/ml, maar ook aan de concentratie van 200 eenheden/ml (een nieuwigheid, maar ook een bron van fouten). Deze molecule werd bestudeerd in vergelijkende gerandomiseerde en niet-blinde *non-inferiority* studies voor een periode van 26 tot 52 weken en werd uitsluitend vergeleken met de andere reeds beschikbare insuline-analogen (glargine in 9 studies en detemir in 1 studie). Er is geen verschil in doeltreffendheid wat betreft de glykemische controle of het risico van ernstige hypoglykemie. Het aantal overlijdens en de ernstige ongewenste effecten waren identiek in de verschillende groepen, maar een meta-analyse van klinische studies uitgevoerd door de FDA suggereert een verhoging van 60 % in het aantal gevallen van myocardinfarct, CVA of cardiovasculaire sterfte met insuline degludec. Gezien er onvoldoende bewijs is van een gunstiger effect ten opzichte van andere talrijke insulinvormen die reeds op de markt zijn, de onzekerheid over het cardiovasculaire risico, en de kostprijs van deze molecule, wordt het gebruik in het kader van diabetes afgeraden³³.

Preventie van diabetescomplicaties

Op basis van de aanbevelingen gaat de voorkeur naar metformine als eerste stap van de medicamenteuze behandeling. De keuze van de behandeling in de tweede lijn wordt echter nog betwist, vooral omdat er onvoldoende bewijs is om de keuze op te baseren³⁴. Insuline wordt dikwijls later gestart maar bepaalde auteurs veronderstellen dat vroegtijdig starten van de insulinetherapie een voordeel biedt, vooral ter bescherming van het effect van de bèta-cellen van de pancreas³⁴. Een epidemiologische studie onderzocht de cardiovasculaire events en de totale mortaliteit bij diabetici

die onvoldoende gecontroleerd waren onder metformine en bij wie de behandeling aangevuld werd met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline^a. De resultaten toonden dat toevoeging van insuline geassocieerd was aan een verhoogd risico van niet-fatale cardiovasculaire events en totale mortaliteit, in vergelijking met toevoeging van een sulfamide. Deze resultaten zijn in tegenspraak met wat de auteurs vermoedden, namelijk dat er minder complicaties te verwachten zijn bij een meer strikte glykemiecontrole onder insuline in vergelijking met sulfamiden ³⁴. In een andere publicatie daarentegen worden in de context van een sterk verhoogd cardiovasculair risico zeer positieve resultaten bekomen met insuline. Het gaat om een RCT met opvolgingsduur van 20 jaar waarbij de effecten op de mortaliteit werden onderzocht bij intensifiëring van de glykemiecontrole door insuline na myocardinfarct, in vergelijking met het voortzetten van de standaardbehandeling^b. Bij de patiënten die insuline kregen, was er een significante verbetering van de mediane overlevingsduur (+2,3 jaar). Meer onderzoek is nodig om de risico's van insulinegebruik beter te evalueren³⁵. Op basis van de gegevens uit epidemiologische studies kan de invloed van bepaalde *confounders* nooit helemaal uitgesloten worden, ook niet wanneer matching methodes van hoge kwaliteit gebruikt worden³⁴.

- a. Retrospectieve cohortstudie bij 178.341 Amerikaanse veteranen met diabetes die initieel behandeld waren met metformine. Bij 42.938 van hen werd de behandeling aangevuld met insuline of een hypoglykemiërend sulfamide. 2.436 patiënten die insuline en metformine kregen, werden gematcht aan 12.180 patiënten die een hypoglykemiërend sulfamide en metformine kregen. Het primaire eindpunt was een composiet van acuut myocardinfarct, hospitalisatie voor CVA en totale mortaliteit. Het eindpunt was aanwezig bij 42,7 per 1.000 patiëntjaren met insuline versus 32,8 per 1.000 patiëntjaren met sulfamiden (*adjusted HR* = 1.30 ; 95%-BI 1,07 à 1,58)³⁵.
- b. Gerandomiseerde, niet-blinde studie (behalve voor de evaluatie van de resultaten), uitgevoerd tussen 1990 en 1993 in Zweedse cardiologie-afdelingen, waarbij 620 diabetici (soms gediagnosticeerd bij opname) onmiddellijk na een myocardinfarct (24 u) werden gerandomiseerd naar een behandeling met insuline voor minstens 3 maanden of een conventionele hypoglykemiërende behandeling. De publicatie betreft de resultaten na een opvolgingsduur van 20 jaar. Het primaire eindpunt was de mortaliteit (zowel in de oorspronkelijke publicatie als in de langetermijn *follow-up*) en de analyse gebeurde volgens het *intention to treat* principe. De gemiddelde opvolgingsduur bedroeg 7,3 jaar (tussen 0 en 21,8 jaar). De mediane overlevingsduur was 7 jaar (IQR 1,8-12,4) in de insulinegroep en 4,7 jaar (IQR 1,0-11,4) in de controlegroep met een *hazard ratio* van 0,83 (95%-BI 0,7 à 0,98)³⁶.

In het kader van de preventie van diabetescomplicaties zijn, naast glykemiecontrole, ook veranderingen in de levensstijl één van de in de Transparantiefiche voorgestelde maatregelen (niet-medicamenteuze behandeling). Een analyse (observationele gegevens) van de gegevens van de ONTARGET-studie (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination to Ramipril Global Endpoint Target*) toont dat een « gezond » voedingspatroon (mAHL-evaluatieschaal) gepaard gaat met een verminderd risico van

progressie van nefropathie^a. Daarentegen zou de hoeveelheid zout geen invloed hebben op deze progressie.

- a. De auteurs analyseerden het verband tussen de algemene voedingskwaliteit en de eindpunten « nieren » en « mortaliteit » in een cohortstudie bij diabetici met hoog cardiovasculair risico die deelnamen aan de ONTARGET-studie. Bij de 6.213 diabetici die deelnamen aan deze studie was er geen macro-albuminurie aanwezig op het ogenblik van inclusie. Het type verbruikte voeding werd éénmaal geëvalueerd bij het begin van de studie door gebruik te maken van een vragenlijst, en de kwaliteit van deze voeding werd geëvalueerd op basis van een bijgewerkte versie van de *Alternate Healthy Eating Index*. Het natriumverbruik werd geschat op basis van urineanalyses. Na een opvolgingsduur van 5,5 jaar had 31,7 % van de deelnemers een chronische nieraandoening en 8,3 % was overleden. In vergelijking met de deelnemers in het onderste tertiel (mAHEI-score) , hadden de deelnemers in het bovenste tertiel (en dus een gezondere voeding) een geringer risico van chronisch nierlijden (adjusted OR=0,74 ; 95%-BI 0,64 tot 0,84) en een geringer risico van mortaliteit (OR=0,61 avec 95%-BI 0,48 tot 0,78). De deelnemers in het laagste tertiel van verbruik van totale eiwitten hadden een verhoogd risico van chronisch nierlijden, in vergelijking met de deelnemers in het hoogste tertiel (OR=1,16 ; 95 %-BI 1,05 tot 1,30). Natriumverbruik was niet geassocieerd aan chronische nefropathie. Matig alcoholverbruik verminderde het risico van chronische nefropathie (OR=0,75 ; 95%-BI 0,65 tot 0,87) en mortaliteit (OR=0,69 ; 95 %-BI 0,53 tot 0,89)³⁷. In de analyse werd helaas geen rekening gehouden met het totale energieverbruik en andere levensgewoontes zoals roken³⁸. Deze gegevens bevestigen dat het beste voedingsadvies voor diabetici met nierlijden hetzelfde advies is als voor alle andere patiënten (diabetici zonder nierlijden, patiënten met hypertensie), namelijk veel fruit en groenten, vetarme melkproducten en volle granen, en beperken van verzadigde en totale vetzuren³⁸.

In publicaties werd een gunstig effect aangetoond van een « dubbele blokkade » van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem op de progressie van proteïnurie bij patiënten met nefropathie of proteïnurie, met of zonder diabetes ³⁹. Een RCT (VA Nephron D) uitgevoerd bij diabetici met lichte tot matige nierinsufficiëntie en proteïnurie, vergeleek het effect van de associatie IEC + sartaan versus sartaan + placebo op klinisch relevante eindpunten (progressie van de nierinsufficiëntie en optreden van terminale nefropathie, maar ook overlijdensrisico)^a. De studie werd voortijdig gestopt omwille van een verhoogd risico van ongewenste effecten (hyperkaliëmie en acute nieraantasting) met de combinatie, zonder duidelijk voordeel⁴⁰. Deze resultaten sluiten aan bij deze van de ONTARGET- en ALTITUDE-studies waarbij gewaarschuwd wordt tegen het gebruik van associaties van middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem bij diabetische nefropathie omwille van een ongunstige risico-batenverhouding⁴⁰ , wat in september 2014 bij het EMA geleid heeft tot het invoeren van een beperking van het gebruik van een gecombineerde therapie in het geval van diabetische nefropathie⁴¹.

- a. RCT bij 1.448 patiënten met type 2-diabetes (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 99 % mannen), met lichte tot matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot 89,9ml/min/1,73m²). Het primair eindpunt was een composiet van een eerste verandering in de eGFR, terminale nierziekte of overlijden. Dit trad frequenter op in de groep met

monotherapie ten opzichte van de groep met combinatietherapie, maar het verschil was niet statistisch significant (HR voor de gecombineerde behandeling 0,88 ; 95%-BI 0,7 tot 1,12, $p=0,30$). Er was geen voordeel van combinatietherapie wat betreft de mortaliteit (HR=1,04 95%-BI 0,73 à 1,49 ; $p=0,75$), maar wel een hoger risico van hyperkaliëmie (6,3 events per 100 patiëntjaren versus 2,6 met monotherapie ; $p<0,001$) en van acute nieraantasting (12,2 versus 6,7 events voor 100 patiëntjaren ; $p<0,001$)⁴².

Twee meta-analyses bestudeerden het voordeel van een blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem bij patiënten met type 2-diabetes. De eerste meta-analyse bestudeerde de effecten van de ACE-inhibitoren en de sartanen, evenals andere klassen van antihypertensiva, in monotherapie of in associatie, op de overlevingskans en renale eindpunten bij diabetici^a. De tweede meta-analyse vergeleek het effect van de ACE-inhibitoren en de sartanen op de totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes^b. In de eerste publicatie werd alleen met de ACE-inhibitoren een gunstig effect aangetoond ten opzichte van placebo, en enkel op het risico van verdubbelde serumcreatininewaarden. Met de β -blokkers werd eveneens een statistisch significant maar ongunstig effect aangetoond op de mortaliteit ten opzichte van placebo. In de tweede publicatie waren de ACE-inhibitoren geassocieerd aan een significante daling van de totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en majeure cardiovasculaire events. De sartanen toonden geen voordeel op deze criteria, ondanks het feit dat hun gebruik gepaard ging met een reductie van 30 % in het risico van hartdecompensatie. Uit deze resultaten blijkt duidelijk dat een ACE-inhibitor de eerste keuze is bij diabetici.

- a. Bayesiaanse netwerk meta-analyse (met directe en indirecte vergelijkingen) van 63 RCT's, uitgevoerd bij 36.917 diabetici, waarbij verschillende antihypertensieve behandelingen vergeleken werden (ACE-inhibitoren, sartanen, α -blokkers, calciumantagonisten, diuretica en hun associaties) met een opvolgingsduur van minstens 12 maanden en als eindpunten o.a. totale mortaliteit, noodzaak tot dialyse of verdubbeling van het serumcreatininegehalte. In vergelijking met placebo werd alleen met de ACE-inhibitoren een vermindering in verdubbeling van het serumcreatininegehalte gezien (OR=0,58 ; 95%-BI 0,32 tot 0,90) ; de β -blokkers hadden een ongunstig effect op de mortaliteit (OR=7,13, 95 %-BI 1,37 tot 41,39). Directe vergelijkingen tussen ACE-inhibitoren en sartanen zijn zeldzaam en de indirecte vergelijkingen tussen deze twee therapeutische klassen tonen geen statistisch significante verschillen. Deze gegevens laten niet toe de juiste plaats van sartanen te bepalen ten opzichte van de ACE-inhibitoren⁴³.
- b. 35 gerandomiseerde studies werden geanalyseerd ; er was slechts één studie waarbij de 2 therapeutische klassen onderling vergeleken werden, in de overige studies werd ofwel een ACE-inhibitor ofwel een sartaan vergeleken met placebo of een andere actieve behandeling. De ACE-inhibitoren waren geassocieerd aan een significante daling van de totale mortaliteit (relatieve risicoreductie, RR=13 %), cardiovasculaire mortaliteit (RR=17 %) en majeure cardiovasculaire events (RR=14 %) ten opzichte van de controlegroep (placebo of andere actieve behandeling). De sartanen toonden

geen voordeel op deze criteria, ondanks het feit dat hun gebruik gepaard ging met een reductie van 30 % van het risico van hartdecompensatie⁴⁴.

Referenties :

1. Young K. Higher-Dose Statins Linked to Moderate Increase in Diabetes Risk. Physician's First Watch 2014, June 2. Comment on: Dormuth CR, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. BMJ 2014;348:g3244.
2. Slomski A. Mediterranean Diet May Reduce Diabetes Risk in Older People. JAMA Network 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.1001.
3. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets : A Subgroup Analysis of a Randomized Trial. Annals of Internal Medicine 2014;160:1-10.
4. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. JAMA 2014;311:2297-304, Jun 11. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
5. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
6. Soloway B. Dulaglutide is noninferior to liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes. NEJM Journal Watch 2014, July 11. Comment on: Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. The Lancet 2014;384:1349-57. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60976-4.
7. Salvo F, Moore N, Pariente A. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. Lancet 2014;383:307. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60103-3.
8. Yamada T. Linagliptin for elderly patients with type 2 diabetes. Lancet 2014;383:306. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60101-x.
9. Barnett AH, Huisman H, Jones R, et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet 2013;382:1413-23.
10. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. The Lancet 2013;382:917-8.
11. DTB. Dapagliflozin (Forxiga) for type 2 diabetes? Drug Ther Bull 2013;51:105-8. DOI: 10.1136/dtb.2013.9.0205.
12. Anonymous. Dapagliflozin. Australian Prescriber 2013;36:174-9.
13. Bijl D. Dapagliflozine. Geneesmiddelenbulletin 2013;11:131-3.
14. Rédaction Prescrire. Dapagliflozine: un hypoglycémiant aux risques disproportionnés, notamment rénaux. Prescrire 2013;33:813-4.
15. EMA. Assessment report: canagliflozin (EMA/374133/2013). 2013.
16. EMA. Vokanamet canagliflozin/metformin. EMA 2014.
17. Young K. FDA Advisers Back New Inhaled Insulin. Jwatch 2014, April 3.
18. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2013;11:CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
19. Anonymous. Medicines safety update. Australian Prescriber 2013;4.
20. BCFI. De DPP-4-inhibitoren bij diabetes verminderen het risico van cardiovasculaire events niet, maar vermeerderen ze ook niet. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:90.
21. Cohen D. New oral hypoglycaemics fail to show cardiovascular benefits. BMJ 2013;347:f5458. DOI: 10.1136/bmj.f5458.

22. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
23. DTB. Type 2 diabetes: no cardiovascular benefit from saxagliptin. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2013;51:124-5.
24. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35, Oct 3. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
25. BCFI. Update Transparantiefiches - december 2013.
26. Li L, Shen J, Bala MM, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366. DOI: 10.1136/bmj.g2366.
27. Morey-Vargas OL, Montori VM. ACP Journal Club. In at-risk patients with type 2 diabetes, saxagliptin and placebo did not differ for CV events. *Ann Intern Med* 2014;160:Jc8-9, Jan 21. DOI: 10.7326/0003-4819-160-2-201401210-02009.
28. Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, et al. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780. DOI: 10.1136/bmj.g2780.
29. Montori VM. The safety of incretin based drugs. *BMJ editorials* 2014;348:7.
30. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794-7, Feb 27. DOI: 10.1056/NEJMp1314078.
31. Mueller P. Incretin-Based Diabetes Drugs Aren't Associated with Excess Risk for Acute Pancreatitis. *Journal watch general medicine* 2014, May 6.
32. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes. *Australian Prescriber* 2014;37:2-5.
33. Rédaction Prescrire. Insuline dégludec. Des incertitudes sur les risque cardiovasculaires. *Prescrire* 2014;34.
34. Schwenk TL. Insulin or Sulfonylureas to Supplement Metformin in Patients with Diabetes? Comment on Roumie CL et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA* 2014 Jun 11; 311:2288. (<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4312>). *NEJM Journal Watch*, June 25.
35. Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. Association Between Intensification of Metformin Treatment With Insulin vs Sulfonylureas and Cardiovascular Events and All-Cause Mortality Among Patients With Diabetes. *JAMA* 2014;311:2288-96. DOI: 10.1001/jama.2014.4312.
36. Ritsinger V, Malmberg K, Mårtensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014. DOI: 10.1016/s2213-8587(14)70088-9.
37. Dunkler D, Dehghan M, Teo KK, et al. Diet and kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1682-92. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.9051.
38. Kramer H, Chang A. Moving dietary management of diabetes forward. *JAMA Intern Med* 2013;173:1692-3. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.8094.
39. de Zeeuw D. The end of dual therapy with Renin - Angiotensin - Aldosterone system blockade? *N Engl J Med* 2013;369:1960-62.
40. Clase CM, Mann JF. Adding lisinopril to losartan increased hyperkalemia and acute kidney injury in type 2 diabetes and proteinuria. *ACP Journal Club* 2014;160:Jc3. Comment on: Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.
41. EMA. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (EMA/554928/2014). 2014.
42. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903. DOI: 10.1056/NEJMoa1303154.

43. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6008. DOI: 10.1136/bmj.f6008.
44. Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Network* 2014, Mar 31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.

Type 2-diabetes

Zoekdatum tot 1 september 2013

Nieuwe gegevens over de therapeutische doeleinden

De nieuwe aanbevelingen van de *American Diabetes Association* en de *European Association for the Study of Diabetes*, waarin het belang van individualisering van de glykemische streefwaarde wordt beklemtoond, volgen op de publicatie van een aantal studies waarbij een strikte controle van de glykemie geen verbetering, maar eerder een verslechtering van de patiëntengerelateerde eindpunten toonde¹. Bij ouderen en diabetici met comorbiditeit wordt een minder strikte HbA1c-streefwaarde voorgesteld. Deze varieert volgens de klinische situatie van de patiënt van < 7,5 tot < 8,5 %².

Nieuwe gegevens over de aanpak van diabetes

Een Cochrane-review onderzocht zelfmanagementmethodes bij diabetes, gebaseerd op computerprogramma's bij patiënten met type 2-diabetes³. De analyse toonde een bescheiden gunstig effect op de glykemiecontrole maar geen bewijs van doeltreffendheid op andere biologische parameters of op cognitieve, emotionele of gedragsparameters. Eindpunten met betrekking tot complicaties van diabetes werden niet geëvalueerd.

Nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

In 3 publicaties werd het effect van een leefstijlinterventie onderzocht, waarvan twee publicaties met harde eindpunten.

De eerste publicatie presenteert de resultaten van een prospectieve studie en een meta-analyse van prospectieve studies⁴. De publicatie had als doel het effect van fysieke activiteit op de mortaliteit bij diabetici (type 1 en type 2-diabetes) te onderzoeken. Fysieke activiteit, zelfs indien matig, ging gepaard met een ongeveer driemaal geringer risico van vroegtijdig overlijden^a.

De tweede publicatie presenteert de analyse van de langetermijnopvolging van de Look AHEAD-studie⁵. In deze studie werden de cardiovasculaire effecten van een intensieve leefstijlinterventie om gewichtsverlies te bekomen, vergeleken met conventionele zorgverstrekking bij type 2-diabetici met overgewicht of obesitas. Na een *follow-up* van 9,6 jaar (mediaan) werd geen effect aangetoond op het cardiovasculaire risico^b. Eén van de mogelijke verklaringen voor dit resultaat is dat de patiënten die de intensieve behandeling kregen, hun cardiovasculaire risicofactoren zagen afnemen in de periode van *follow-up*, waardoor ze mogelijk hun cardioprotectieve medicatie (ACE-inhibitoren, statines, metformine) stopgezet hebben. Deze hypothese zou de afname van het verschil tussen de twee groepen in termen van cardiovasculaire events kunnen verklaren⁶.

Ten slotte werd in een kleine RCT⁷ bij patiënten met type 2-diabetes de invloed van een dieet op basis van voedingsmiddelen met lage glykemische index (groenten en peulvruchten) vergeleken met een dieet rijk aan niet-oplosbare voedingsvezels (volle

tarwe) , . De resultaten tonen een betere glykemiecontrole en een reductie van de cardiovasculaire risicoscore met het dieet op basis van voedingsmiddelen met lage glykemische index^c.

In twee publicaties werd het effect van bariatrische chirurgie onderzocht.

Een kleine RCT⁸ vergeleek het effect van een bypass gecombineerd met een intensieve leefstijlinterventie, met enkel een intensieve leefstijlinterventie, dit bij diabetici wiens obesitas onvoldoende onder controle was. Na 12 maanden waren er significant meer patiënten die de therapeutische streefwaarden bereikten (HbA1c, LDL en bloeddruk) in de groep die een ingreep onderging, maar er waren meer complicaties^d.

In een overzichtsartikel van RCT's⁹ werd het effect van bariatrische chirurgie op gewichtsverlies en glykemiecontrole geëvalueerd bij volwassen diabetici met niet-morbide obesitas (BMI 30-35). Uit de resultaten blijkt een beter gewichtsverlies op korte termijn en een betere glykemiecontrole in de groep die een ingreep onderging. Langetermijngegevens, vooral wat betreft complicaties bij dit type chirurgie, ontbreken echter^e.

- a. In de EPIC-cohortstudie werd bij 5.859 patiënten die diabetes hadden bij aanvang van de studie, het verband tussen fysieke activiteit en mortaliteit onderzocht. Er waren geen gegevens beschikbaar die toelieten type 1- van type 2-diabetes te onderscheiden. In deze cohortstudie werd, in vergelijking met inactieve personen, het laagste risico van mortaliteit gezien bij de personen met matige fysieke activiteit (HR 0,62 (95 %-BI 0,49 tot 0,78) voor totale mortaliteit: HR 0,51 (95 %-BI 0,32 tot 0,81) voor cardiovasculaire mortaliteit). In de meta-analyse werden 5 studies gepoold volgens het *random effects model*, en werd de mortaliteit vergeleken tussen de groepen met geringe fysieke activiteit en deze met hoge fysieke activiteit. De *hazard ratio* voor de totale mortaliteit bedroeg 0,60 (95 %-BI 0,49 tot 0,73)⁴.
- b. Het betreft een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde, niet-blinde studie, uitgevoerd in de Verenigde Staten bij 5.145 patiënten met type 2-diabetes en overgewicht of obesitas (gem. leeftijd 59 jaar, gem. diabetesduur 5 jaar, gem. gewicht 101 kg, gem. BMI 36 en gem. geglycosyleerde hemoglobine 7,3 %) die ofwel een intensieve interventie ondergingen om gewichtsverlies te bekomen, ofwel gangbare zorg kregen. De interventiegroep kreeg in de eerste 6 maanden wekelijks adviezen over voeding en fysieke activiteit (in groep en individueel), gevolgd door een maandelijks contact in de *follow-up* periode van vier jaar. Het doel was een verlies van 10 % van het lichaamsgewicht. De controlegroep kreeg 3 groepsessies per jaar gedurende 4 jaar. Tijdens de 10 jaar durende *follow-up* trad het primaire samengestelde eindpunt (cardiovasculair overlijden, eerste niet-fataal myocardinfarct, CVA of ziekenhuisopname omwille van angor) even frequent op in de twee groepen (ongeveer 2 events per 100 patiëntjaren)⁵.
- c. 121 patiënten met type 2-diabetes werden gerandomiseerd en kregen gedurende 3 maanden ofwel een dieet op basis van groenten met lage glykemische index (ze werden aangemoedigd om hun groenteverbruik met minstens één portie per dag te verhogen), ofwel het advies om hun verbruik van niet-oplosbare vezels (volle granen) te verhogen. Het primaire eindpunt was "verandering in geglycosyleerde hemoglobinegehalte"; het secundaire eindpunt was "cardiovasculaire risicoscore".

Beide types dieet leidden tot een daling van het HbA1C, maar het dieet op basis van groenten met lage glykemische index gaf een extra daling van het HbA1c van 0,2 % (RR -0,2%; 95%-BI -0,3 tot -0,1%; p<0,001). De reductie van de cardiovasculaire risicoscore was eveneens groter in de groep die een dieet volgde op basis van groenten met lage glykemische index (RR -0,8%; 95%-BI -1,4 à -0,3%;p=0,003)⁷.

- d. Niet-blinde RCT bij 120 obese patiënten (BMI tussen 30 en 39,9) met onvoldoende gecontroleerde diabetes gedurende minimum 6 maanden (HbA1c 8% of meer). Alle patiënten volgden het medische behandelingsprotocol en een intensieve leefstijlinterventie, en 60 patiënten werden at random toegewezen aan een roux-en-Y. gastric bypass. De studie duurde één jaar. Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt: HbA1c < 7 %, LDL-cholesterol < 100 mg/dl en systolische bloeddruk < 130 mmHg. Dit criterium werd gezien bij 49 % (95 %-BI 36 tot 63 %) van de patiënten in de bypassgroep en bij 19 % (95 %-BI 10 tot 32 %) in de controlegroep. Het verschil in score tussen beide groepen bedroeg 4,8 (95 %-BI 1,9 tot 11,7). Er waren 22 ernstige events in de bypassgroep versus 15 in de controlegroep , waaronder 4 perioperatieve complicaties en 6 laatijdige postoperatieve complicaties. In de bypassgroep waren er meer voedingstekorten⁸.
- e. Systematisch overzicht over de werkzaamheid van bariatrische chirurgie in vergelijking met niet-chirurgische behandelingen voor het bekomen van gewichtsverlies en glykemische controle bij obese diabetici of obese patiënten met glucose-intolerantie (BMI tussen 30 en 35). Voor het onderzoek werden drie RCT's geselecteerd (n=290, waarvan één studie met n = 150). In de 1 tot 2 jaar durende *follow-up* was er een groter gewichtsverlies (tussen 14,4 en 24 kg) en een betere glykemiecontrole (daling van het HbA1C tussen 0,9 en 1,43 %) na chirurgie dan in de groep die geen ingreep onderging. Er waren geen gegevens over harde eindpunten voor een periode van *follow-up* langer dan 2 jaar bij patiënten die een ingreep ondergingen. De ongewenste effecten op lange termijn zijn niet gekend⁹.

Nieuwe gegevens over de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT)-inhibitoren

Nieuwe therapeutische klasse bij type 2-diabetes, die inwerkt door vermindering van de reabsorptie van glucose in de nier. Dit resulteert in een daling van de glykemie en een stijging van de glucosurie. Twee moleculen zijn op dit ogenblik geregistreerd of zullen binnenkort geregistreerd worden: dapagliflozine en canagliflozine. Een meta-analyse¹⁰ evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van deze therapeutische klasse versus placebo of andere behandelingen bij type 2-diabetes^a. De resultaten tonen een gemiddelde daling van 0,66 % in het HbA1c ten opzichte van placebo, en een effect vergelijkbaar met andere antidiabetica . Een gunstig effect op het lichaamsgewicht en de bloeddruk werd eveneens gezien. Het risico van hypoglykemie was vergelijkbaar met het risico dat gezien wordt met metformine en sitagliptine, en was geringer dan het risico bij gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden. Er was een verhoogd risico van urogenitale infecties, waarschijnlijk door de geïnduceerde glycosurie. Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie werden meer renale events gezien met dapagliflozine en met hoge doses canagliflozine. Gegevens over cardiovasculaire events en overlijdens ontbreken. Bij gebrek aan gegevens over harde eindpunten en over de veiligheid op lange termijn, is het op dit

ogenblik moeilijk om de plaats te bepalen van deze nieuwe klasse binnen het therapeutische arsenaal voor type 2-diabetes.

- a. Systematisch overzicht met meta-analyse over de werkzaamheid en veiligheid van SGLT-2-inhibitoren bij volwassen patiënten met type 2-diabetes. 45 RCT's (n=11.232) onderzochten deze moleculen versus placebo en 13 (n=5.175) versus andere actieve behandelingen. Het effect op het HbA1c werd aangetoond in vergelijking met placebo (*Mean Difference* -0,66%; 95%-BI -0,73 tot -0,58%), maar er was geen verschil in vergelijking met andere actieve behandelingen (*Mean Difference* -0,06%; 95%-BI -0,18 tot +0,05%). Er was ook een verschil in gewichtsverlies (*Mean Difference* -1,8kg; 95%-BI -3,5 tot -0,11kg) en bloeddrukdaling (*Mean Difference* -4,45mmHg; 95%-BI -5,73 tot -3,18 mmHg) ten opzichte van andere actieve behandelingen. Het risico van hypoglykemie was niet verschillend. Er waren meer urogenitale infecties met de SGLT2-inhibitoren (OR 1,42; 95 %-BI 1,06 tot 1,9). De resultaten voor de harde eindpunten (cardiovasculaire eindpunten en overlijden) lieten geen conclusies toe¹⁰.

Colesevelam, cinnamon en salsalaat

Colesevelam is een galzuursequestrant van de tweede generatie met effecten zowel op de glykemie als op het lipidogram. Een Cochrane review¹¹ onderzocht de werkzaamheid van colesevelam bij type 2-diabetes en vond een significant effect op de glykemiecontrole, maar enkel in associatie met andere antidiabetische stoffen.

Studies bij het dier vonden een gunstig effect van kaneel op de glykemiecontrole. Een Cochrane-review¹² concludeerde dat er onvoldoende studies van goede kwaliteit waren en onvoldoende bewijs van de werkzaamheid bij de mens om het gebruik van kaneel bij diabetes (type 1 en type 2) te onderbouwen.

Een studie (n=286) onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van salsalaat, een pro-drug van acetylsalicylzuur, in associatie met de gangbare behandeling bij diabetici¹³. Met salsalaat was er een gemiddelde daling van 0,37 % in het HbA1c ten opzichte van placebo. Er waren geen gegevens beschikbaar over harde eindpunten en heel wat bijkomende behandelingen waren uitgesloten (insuline, glitazonen, NSAID's, GLP-1-agonisten, warfarine, uricosurica).

Metformine

De doeltreffendheid van metformine op harde eindpunten bij type 2-diabetes werd onlangs herzien in een meta-analyse van goede methodologische kwaliteit¹⁴. Er werd geen gunstig effect gezien van metformine op de mortaliteit (cardiovasculaire en *all-cause* mortaliteit) of op micro- en macrovasculaire complicaties^a. De publicatie leidde tot vele reacties en analyses^{15,16}. De resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden vanwege het beperkte aantal gerandomiseerde studies dat geïnccludeerd werd, het feit dat klinische primaire eindpunten zelden onderzocht werden (5 op de 15 geïnccludeerde studies), het beperkte aantal events (overlijden of cardiovasculaire morbiditeit) en de belangrijke heterogeniteit van de geanalyseerde studies. Vergeleken met de andere beschikbare antidiabetica, blijft metformine de aanpak met de minste nadelen en waarvoor studies bestaan die een positief effect aantonen op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Metformine werd vergeleken met glipizide in een gecontroleerde, gerandomiseerde studie bij 304 Chinese patiënten met type 2-diabetes en coronairlijden¹⁷. Na een *follow-up* van 5 jaar (mediaan) werden er met metformine 26 % cardiovasculaire events gezien versus 38 % met glimepiride (NNT=7; 95 %-BI 5 tot 34)^b.

- a. Het doel van deze meta-analyse was het herevalueren van de werkzaamheid van metformine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij diabetici, vergeleken met een dieet alleen, placebo of geen behandeling. 13 RCT's werden geïnccludeerd in de analyse (n=13.110). Metformine had geen significant effect op het primaire eindpunt (*all-cause* mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit): RR=0,99 (95 %-BI 0,75 tot 1,31) voor de *all-cause* mortaliteit en RR=1,05 (95 %-BI 0,67 tot 1,64) voor de cardiovasculaire mortaliteit. De secundaire eindpunten (myocardinfarct, CVA, congestief hartfalen, perifere vasculaire aandoening, amputatie, en microvasculaire complicaties) werden evenmin beïnvloed door metformine. Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies, zowel op statistisch als klinisch vlak¹⁴.
- b. Gecontroleerde, gerandomiseerde studie, uitgevoerd bij Chinese patiënten, waarbij metformine vergeleken werd met glipizide bij 304 patiënten met type 2-diabetes met gekend coronairlijden. Na een *follow-up* van 5 jaar (mediaan) waren er met metformine 26 % events (samengesteld eindpunt van myocardinfarct en niet-fatale CVA, coronaire revascularisatie, cardiovasculair overlijden en *all-cause* overlijden) versus 38 % met glimepiride (NNT=7; 5 tot 34)¹⁷.

Insulines

Vergeleken met humane insulines geven insuline-analogen in de meeste studies geen betere controle van de glykemie en treden ook niet minder majeure hypoglykemiën op. Insuline-analogen zouden minder frequent nachtelijke en/of mineure hypoglykemie geven en mogen dichterbij de maaltijd ingespoten worden, maar zijn 2 tot 4 maal duurder. De isofane insulines worden door NICE als eerste keuze aanbevolen en gebruik van analogen in de 2^{de} lijn moet volgens NICE beperkt worden in functie van de specifieke noden van de patiënt¹⁸.

Het nut van een tijdsinterval tussen de maaltijd en de preprandiale injectie van humane insuline werd in een kleine gerandomiseerde studie onderzocht¹⁹. Er werd geen klinisch relevant verschil gezien tussen een injectie juist vóór de maaltijd en een injectie 20 à 30 minuten vóór de maaltijd, wat betreft de glykemische controle (primaire eindpunt), het optreden van hypoglykemie of de levenskwaliteit (secundaire eindpunten). In de groep zonder tijdsinterval tussen de injectie en de maaltijd waren de patiënten meer tevreden over hun behandeling^a.

- a. Gerandomiseerde, open-label, cross-over studie bij 100 patiënten met type 2-diabetes (47 % mannen, gemiddelde leeftijd 66,7 jaar). De afwezigheid van een tijdsinterval tussen de injectie en de maaltijd had slechts een zeer beperkte, niet klinisch relevante invloed op de controle van de glykemie. Er was daarentegen beduidend meer tevredenheid (8 maal groter; $p < 0,001$) in de groep zonder interval tussen de injectie en de maaltijd. 86,5 % van de patiënten verkoos een behandeling met insuline zonder tijdsinterval tussen de injectie en de maaltijd ($p < 0,001$)¹⁹.

In 2009 werd naar aanleiding van 4 retrospectieve studies een mogelijk verband tussen insuline glargine en een risico van kanker, in het bijzonder borstkanker, ter sprake gebracht²⁰. Na een grondige analyse van deze studies en van nieuwe gegevens, was het besluit van het Europees geneesmiddelenbureau (*European*

Medicines Agency of EMA) dat er geen bewijs was voor een verhoogd risico van kanker bij gebruik van insuline glargine²¹.

In een gerandomiseerde studie²² werd insuline degludec vergeleken met insuline glargine bij diabetici die nog nooit insuline gekregen hadden^a. De resultaten toonden een gelijkaardige glykemiecontrole (primair eindpunt) en geen verschillen in termen van hypoglykemie, met uitzondering van nachtelijke hypoglykemie, die iets minder vaak optrad met insuline degludec (1,4 versus 1,8 episodes per patiëntjaar).

- a. Open gerandomiseerde fase III-studie, uitgevoerd bij 1.030 patiënten (gemiddelde leeftijd 59 jaar) met type 2-diabetes (gemiddelde duur 9 jaar), die nog niet behandeld werden met insuline en wiens diabetes onvoldoende gecontroleerd was met orale antidiabetica (HbA1c 7-10 %, gemiddeld HbA1c 8,2 %) en waarin het effect van een dagelijkse injectie met insuline degludec versus glargine op geglycosyleerde hemoglobine onderzocht werd. De doses werden getitreerd om een nuchter glykemiegehalte tussen 70 en 90 mg/dl te bekomen. Na 52 weken behandeling was de glykemiecontrole vergelijkbaar in de twee groepen, met een gemiddelde daling in het HbA1c van 1,1 % met degludec en 1,2 % met glargine. De meeste patiënten werden verder behandeld met metformine. De globale incidentie van bewezen hypoglykemie was vergelijkbaar in de twee groepen (1,52 versus 1,85 episodes/patiëntjaren), maar nachtelijke hypoglykemie trad significant minder frequent op met degludec (0,25 versus 0,39 episodes per patiëntjaren)²².

Hypoglykemiërende sulfamiden

De hypoglykemiërende sulfamiden in monotherapie zijn onderzocht in een Cochrane-review²³. De auteurs besluiten dat gegevens over klinisch relevante eindpunten ontbreken. Grootschalige, langetermijnstudies met een laag risico van bias en patiëntengerelateerde eindpunten zijn nodig^a.

- a. De analyse includeerde 72 RCT's met 22.589 patiënten waarbij hypoglykemiërende sulfamiden in monotherapie vergeleken werden met placebo, geen interventie of andere antidiabetische stoffen bij patiënten met type 2-diabetes. Alle geïnccludeerde studies hadden methodologische tekortkomingen (risico van bias). De gegevens over mortaliteit en complicaties van diabetes waren beperkt en lieten geen conclusies toe. De kostprijs en de levenskwaliteit konden niet adequaat geëvalueerd worden bij gebrek aan gegevens²³.

Geneesmiddelen inwerkend op het incretinesysteem

Een aantal publicaties die begin 2013 verschenen zijn, suggereerden een verband tussen het gebruik van geneesmiddelen die op het incretinesysteem inwerken en pancreaskanker²⁴. Het EMA heeft op 26 juli 2013 geconcludeerd dat er op dit ogenblik geen bewijzen zijn van een causaal verband²⁵. Het farmacovigilantie-signaal blijft wel bestaan en voorzichtigheid blijft geboden in verband met het risico van pancreatitis bij gebruik van deze therapeutische klassen.

Vildagliptine

Een RCT²⁶ onderzocht bij oudere diabetici de haalbaarheid van een individuele aanpak (in termen van therapeutisch streefdoel) met vildagliptine in vergelijking met placebo. De therapeutische streefdoelen werden door de onderzoekers vastgesteld in functie van verschillende criteria (leeftijd, basis-HbA1c, comorbiditeit en fragiliteit). Primaire eindpunten waren het aantal patiënten dat het streefdoel bereikte en de daling van het HbA1c. De patiënten die vildagliptine kregen, hadden meer kans om het streefdoel te bereiken dan de patiënten die placebo kregen, zonder duidelijke verhoging van de ongewenste effecten^a. Er was ook een grotere daling van hun HbA1c. De auteurs concludeerden dat het bepalen en bereiken van individuele streefdoelen bij oudere patiënten over een periode van 24 weken met vildagliptine (vergeleken met placebo) haalbaar is zonder significante tolerantieproblemen. Leeftijd en fragiliteit hadden geen impact op het al dan niet bereiken van het streefdoel (enkel het geslacht en geglycosyleerde hemoglobine hadden een impact). De onderzoekers legden de drempel voor een hypoglykemie lager dan wat algemeen aanvaard wordt, wat het klein aantal gerapporteerde hypoglykemieën zou kunnen verklaren.

- a. 278 patiënten van 70 jaar of ouder met diabetes, die nog niet behandeld werden met geneesmiddelen of onvoldoende gecontroleerd waren (HbA1c tussen 7 en 10 %). De meerderheid van de patiënten nam nog andere medicatie (antihypertensiva en hypolipemiërende middelen), 50 % kreeg metformine en een derde van de patiënten kreeg sulfamiden. De studie duurde 24 weken. Het gemiddelde HbA1c bij het begin van de studie bedroeg 7,9 %. Het streefdoel werd bereikt bij 27 % van de patiënten onder placebo en bij 52,6 % van de patiënten onder vildagliptine, *adjusted* OR van 3,16 (BI 96,2 % 1,81 tot 5,52; $p < 0,0001$). Op het einde van de studie was het gemiddelde HbA1c 7% in de vildagliptinegroep en 7,6 % in de placebogroep (verschil tussen de groepen -0,6 % (BI 98,8 % -0,81 tot -0,33); $p < 0,0001$). Hypoglykemie trad over het algemeen zelden op (2,2 % in de vildagliptinegroep en 0,7 % in de placebogroep), en uitsluitend bij patiënten onder sulfamiden. De hypoglykemedrempel in deze studie bedroeg 3,1 mmol/L, dit is 54 mg/dl²⁶.

In the pipeline: dulaglutide

Het betreft een nieuwe langwerkende molecule van de groep van de GLP-1-analogen, bestemd voor injectie eenmaal per week. Meerdere fase-III-studies zijn momenteel beëindigd en de registratiedossiers zijn lopende. Voor de uitkomst "daling van het HbA1c" was dulaglutide doeltreffender dan exenatide (2 x/d) na 26 weken (AWARD 1-studie), doeltreffender dan metformine na 26 weken (AWARD 3-studie) en doeltreffender dan sitagliptine na 52 weken (AWARD 5-studie)²⁷.

Nieuwe gegevens over de zeer strikte controle van de glykemie en van cardiovasculaire risicofactoren

Een 5-jaar durende *follow-up* van de ADVANCE-studie²⁸ (n=11.140 patiënten) onderzocht het effect van intensieve glykemiecontrole op de progressie naar terminale nierinsufficiëntie²⁹. Na 5 jaar was er minder terminale nierinsufficiëntie in de intensief behandelde groep^a (7 gevallen versus 20 gevallen in de controlegroep, statistisch significant verschil maar NNT van 430). De hoge *number needed to treat* moet afgewogen worden tegen de bevindingen van de ACCORD-studie, waarin de intensieve behandeling gepaard ging met meer mortaliteit.

Een systematisch overzicht met meta-analyse³⁰ over het effect van intensieve controle van de arteriële bloeddruk versus standaardcontrole bij type 2-diabetes, toonde een kleine vermindering van het risico van CVA maar niet van de mortaliteit of het aantal myocardiinfarcten in de intensief behandelde groep^b. Het streefdoel van de intensieve controle in deze publicatie (TAS < 120) komt niet overeen met de gangbare aanbevelingen van een streefwaarde < 130 mmHg bij diabetici. Het potentieel bijkomende voordeel van deze intensieve bloeddrukcontrole moet afgewogen worden tegen de noodzaak de doses te verhogen en/of de geneesmiddelen te combineren om deze streefwaarden te bereiken, en tegen de mogelijke gevolgen in termen van ongewenste effecten, medicamenteuze interacties en eventuele invloed op de therapietrouw van de patiënt³¹.

- a. Bij de 11.140 deelnemers aan de ADVANCE-studie werd de werkzaamheid van een intensieve controle van de glykemie vergeleken met een standaardbehandeling voor verschillende parameters met betrekking tot nierlijden. Na een *follow-up* van (mediaan) 5 jaar waren er met de intensieve controle 65 % minder gevallen van terminale nieraandoeningen (20 events versus 7), 9 % minder gevallen van microalbuminurie (1.298 patiënten versus 1.410) en 30 % minder gevallen van macroalbuminurie (162 patiënten versus 231). De NNT was hoog en het aantal events was over het algemeen gering²⁹.
- b. Systematisch overzicht met meta-analyse van RCT's bij volwassen patiënten met type 2-diabetes, waarbij de effecten van verschillende vooraf gedefinieerde bloeddrukstreefwaarden met elkaar vergeleken werden op harde eindpunten (mortaliteit, myocardiinfarct en CVA) . Vijf studies met 7.312 patiënten werden geselecteerd. In theorie waren de selectiecriteria voor de studies een systolische bloeddruk < 130 mmHg en een diastolische bloeddruk < 80 mmHg voor de intensieve controle en een systolische bloeddruk < 140-160 mmHg en een diastolische bloeddruk < 85-100 mmHg voor de standaardcontrole. De werkelijk bekomen bloeddrukwaarden bedroegen 118 tot 140 systolische bloeddruk en 61 tot 81 diastolische bloeddruk in de intensief behandelde groepen, versus 124 tot 144 systolische bloeddruk en 70 tot 86 diastolische bloeddruk in de standaardgroepen. Er was geen verschil op het vlak van mortaliteit (RR=0,76 95 %-BI 0,55 tot 1,05) of myocardiinfarct (RR=0,93 95 %-BI 0,8 tot 1,08) in de intensief behandelde groep, maar wel een verminderd risico van CVA (RR=0,65; 95%-BI 0,48 tot 0,86). Het absolute risicoverschil tussen beide groepen was klein voor CVA (-0,01 95 %-BI 0,02 tot -0,00) en kwam overeen met een NNT van 90 voor een duur van 1,9 tot 5 jaar. Voor de eindpunten "mortaliteit" en "myocardiinfarct" was het absolute risicoverschil niet significant ³⁰.

Nieuwe gegevens over de veiligheid van medicamenteuze behandelingen

Een systematisch overzicht van observationele studies met meta-analyse onderzocht het verband tussen antidiabetica en het risico van levercarcinoom³². Metformine lijkt gepaard te gaan met een vermindering van het risico, terwijl hypoglykemiërende sulfamiden zouden gepaard gaan met een verhoging van het risico. Het risico blijft gelijk met de glitazonen. Er is grote heterogeniteit tussen de studies. De posthoc-analyse van RCT's toonde geen verschil in risico tussen antidiabetica onderling^a.

Een prospectieve cohortstudie³³ bij ouderen met diabetes onderzocht het verband tussen hypoglykemie en dementie. Hypoglykemie zou een risicofactor zijn voor dementie, en dementie zou een risicofactor zijn voor hypoglykemie^b.

Een meta-analyse van observationele studies ³⁴ onderzocht het verband tussen ernstige hypoglykemie en het risico van cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met type 2-diabetes^c. Zes studies met 903.510 deelnemers werden gepoold voor de analyse. De resultaten suggereren dat ernstige hypoglykemie gepaard gaat met een hoger cardiovasculair risico.

- a. 10 studies die 22.650 gevallen van hepatocellulair carcinoom (HCC) rapporteerden bij 334.307 patiënten met type 2-diabetes werden in de analyse geïncludeerd. De incidentie van HCC vertoonde een vermindering van 50 % met metformine (OR 0,50; 95%-BI 0,34 tot 0,73; 8 studies), een verhoging van 62% met sulfamiden (OR 1,62 95 %-BI 1,16 tot 2,24; 8 studies) en een verhoging van 161% met insuline (OR 2,61; 95%-BI 1,46 tot 4,65; 7 studies). Met de glitazonen was het risico niet gewijzigd (OR 0,54; 95 %-BI 0,28 tot 1,02; 4 studies). Er was belangrijke heterogeniteit tussen de studies. De post-hoc-analyse van de RCT's toonde geen significant verband aan tussen het gebruik van antidiabetica en HCC³².
- b. 783 oudere diabetici (gemiddelde leeftijd 74 jaar ; 47 % van het zwarte ras) met een 3MSE-score (*modified mini mental state examination-score*) van 80/100 of meer bij het begin van de studie, werden opgevolgd gedurende 12 jaar. Bij 61 deelnemers (7,8%) traden hypoglykemische events op en 148 (18,9%) ontwikkelden dementie. De patiënten die een hypoglykemisch event doormaakten, hadden een tweemaal hoger risico van dementie dan de patiënten zonder hypoglykemie (34,4% vs 17,6%, $p < 0,001$; *adjusted HR* van 2,1; 95%-BI 1,0 tot 4,4). Zo hadden ook de patiënten die dementie ontwikkelden, een 3 maal hoger risico van hypoglykemische events (14,2% vs 6,3%, $P < 0,001$; *adjusted HR* van 3,1; 95%-BI 1,5 tot 6,6)³³.
- c. Meta-analyse van 6 studies (903.510 patiënten) met een verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten met ernstige hypoglykemie (relatief risico van 2,05 (95 %-BI 1,74 tot 2,42; $p < 0,001$)) ³⁴.

Nieuwe gegevens over de preventie van diabetescomplicaties

Een Cochrane-review³⁵ onderzocht het effect van anti-aggregantia (ticlopidine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) in het kader van de cardiovasculaire preventie bij patiënten met type 2-diabetes ^a. Uit de analyse van deze gegevens blijkt dat deze antiaggregantia niet werkzamer zijn dan placebo in het verminderen van de globale of cardiovasculaire mortaliteit.

Onlangs verscheen een update van de Cochrane review³⁶ over het effect van antihypertensiva in de preventie van diabetische nefropathie ^b. De auteurs besluiten dat bij patiënten met diabetes (type 1 en type 2), met of zonder hypertensie en met normale albuminurie, enkel ACE-inhibitoren een preventief effect hebben op het optreden van micro-albuminurie (intermediair eindpunt) en een gunstig effect op de globale mortaliteit in vergelijking met placebo. Er werd geen effect gezien met de andere antihypertensiva, ook niet met de sartanen. Meer gegevens zijn nodig om de plaats te bepalen van sartanen en andere antihypertensiva bij de preventie van nierlijden .

- a. 8 studies met in totaal 21.379 diabetici. Over het algemeen was het risico van bias in de studies gering. In drie studies werd ticlopidine vergeleken met acetylsalicylzuur of placebo. Vijf studies vergeleken clopidogrel met acetylsalicylzuur, de combinatie acetylsalicylzuur+dipyridamol of de combinatie acetylsalicylzuur+clopidogrel versus acetylsalicylzuur alleen. Alle studies, behalve één (CHARISMA-studie, n = 6.556 diabetici), includeerden patiënten met cardiovasculaire antecedenten, waarbij de patiënten meerdere risicofactoren hadden van coronairlijden. Gegevens over de totale mortaliteit, de vasculaire mortaliteit en myocardinfarcten waren slechts in één studie beschikbaar (n=355). De studie vergeleek ticlopidine met placebo en zag geen verschil tussen de groepen. Gegevens over CVA's waren beschikbaar in 3 studies (31 % van het totaal aantal patiënten bestudeerd in deze met-analyse). De gepoolde resultaten van 2 van deze studies toonden geen significante daling in het aantal fatale of niet-fatale CVA's (OR 0,81; 95%-BI 0,44 tot 1,49) met deze plaatjesaggregantia (ticlopidine, clopidogrel) in vergelijking met andere plaatjesaggregantia (acetylsalicylzuur +/- dipyridamol). In geen van deze studies waren er gegevens beschikbaar over perifeer vasculair lijden, gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, of ongewenste effecten, vooral bij diabetici³⁵.
- b. 26 studies werden geïdentificeerd (dit is 10 meer dan in de vorige versie) met in totaal 61.264 deelnemers. De ACE-inhibitoren verminderden het risico van microalbuminurie, macroalbuminurie of beide, in vergelijking met placebo (8 studies, 11.906 patiënten : RR 0,71; 95 %-BI 0,56 tot 0,89), met vergelijkbare effecten bij hypertensieve en normotensieve patiënten (p=0,74). Ze hadden ook een gunstiger effect op dit eindpunt dan de calciumantagonisten (5 studies, 1.253 patiënten : RR 0,6; 95 %-BI 0,42 tot 0,85). Sartanen waren niet beter dan placebo (5 studies, 7.653 patiënten : RR 0,9; 95%-BI 0,68 tot 1,19)³⁶.

Referenties

1. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prise en charge du diabète de type 2: mise à jour. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:37-43
2. McLaren LA, Quinn TJ, McKay GA. Diabetes control in older people. Treat the patient not the HbA1c. BMJ2013;356:f2836
3. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD008776. DOI: 10.1002/14651858.CD008776.pub2
4. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus. A prospective Study and Meta-analysis. Arch Intern Med 2012;172:1285-95
5. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. N Engl J Med 2013;369:145-54
6. Gerstein HC. Do lifestyle changes reduce serious outcomes in diabetes? N Engl J Med 2013;369:189-90
7. Jenkins DJA, Kendall CWC, Augustin LSA, et al. Effect of Legumes as part of a low glycemic index diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2012;172:1653-60
8. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA 2013;309:2240-9

9. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes. *JAMA* 2013;309:2250-61
10. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74
11. Ooi CP, Loke SC. Colesevelam for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, Issue 12. Art. No.:CD009361.DOI:10.1002/14651858.CD009361.pub2
12. Leach MJ, Kumar S. Cinnamon for diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012, Issue 9. Art. No.:CD007170.DOI:10.1002/14651858.CD007170.pub2
13. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, et al. Salicylate (Salsalate) in Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159:1-12
14. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes *Plos Med* 2012;9:268-82
15. Monami M. Metformin may not reduce cardiovascular risk or all-cause mortality. *EBM* 2013;18(2):ebmed.18.2.e13
16. Goderis G. Réévaluation de l'efficacité de la metformine dans le diabète de type 2 *MINERVA* 2013;12:49-50
17. Tanner M. Metformin reduced CV events compared with glipizide in patients with type 2 diabetes and CAD. *ACP Journal Club* 2013; 158:8. Comment on: Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes care* 2013;36:1304-11
18. Gale EAM. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012;345:e4611
19. Muller N, Frank T, Kloos C et al. Randomized crossover study to examine the necessity of an injection-to-meal interval in patients with type 2 diabetes mellitus and human insulin. *Diabetes care* 2013 jan 22. (Original) PMID:23340895. Evidence Updates from the BMJ Evidence Centre, <http://www.bmj.com>
20. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. En Bref. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:80
21. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf
22. Brett AS. Insulin Degludec - a new ultralong-acting insulin. *J Watch Gen Med* January 4, 2013. Comment on: Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Insulin-Naive Patients With Type 2 Diabetes. A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464-71
23. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD009008. DOI:10.1002/14651858.CD009008.pub2
24. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Bon à savoir *Folia Pharmacotherapeutica* 2013;40:71-72
25. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
26. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy

(INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet* 2013;382:409-16

27. Anonymous. Horizon scanning: Phase III studies of once-weekly dulaglutide for type 2 diabetes meet primary endpoint. *NeLM news service* October 2012
28. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72
29. Brett AS. Intensive glycemic control and end-stage renal disease in type 2 diabetes. *Journalwatch General medicine* mars 2013 commentaire sur Perkovic V, et al. Intensive glucose control improves kidney outcome in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517
30. Mc Brien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus. Systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:1296-1303
31. Anonymous. Blood pressure targets for type 2 diabetes: still no clear answers? *DTB select* 2012;50:111
32. Commentaire dans Evidence Update (from BMJ evidence centre) de: Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(6):881-91
33. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1300-6
34. Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347:f4533
35. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;11:CD005449. doi: 10.1002/14651858.CD005449.pub2
36. Lv J, Perkovic V, Foote CV et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue12. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub3

Aanpak van type-2 diabetes

Zoekdatum tot 1 september 2012

Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

In 2 RCT's met een maximum studieduur van 2 jaar blijkt dat **bariatrische heelkunde** werkzamer is dan optimale medicamenteuze behandeling voor het verbeteren van de glykemische controle, zelfs tot het bereiken van normoglykemie. In afwachting van studies met langere opvolging, is het momenteel niet duidelijk of deze remissie blijvend is en of ze zich zal vertalen in een reductie van het aantal micro- en macrovasculaire incidenten. Ook ontbreken gegevens over de mogelijke langetermijncomplicaties van bariatrische heelkunde^{1,2}.

Zijn er nieuwe gegevens over de medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

Incretinemimetica

Patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks maximale behandeling met metformine werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met **exenatide** s.c. 2 maal daags of naar glimepiride. Exenatide was significant beter dan glimepiride voor het primair eindpunt 'therapiefalen', maar het verschil in HbA1c tussen beide groepen bedroeg na 4 jaar behandeling slechts ongeveer 0,3% (geen statistische toets)^a.

- a. Open-label studie met 515 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks maximale behandeling met metformine; toevoegen van exenatide tweemaal daags werd vergeleken met toevoegen van glimepiride eenmaal daags. Primair eindpunt was 'therapiefalen', gedefinieerd als een HbA1c >7% bij twee opeenvolgende controles (interval tussen beide 3 maanden) na de eerste 6 maanden behandeling. Bij de patiënten behandeld met exenatide trad in 41% therapiefalen op, vergeleken met 54% in de glimepiridegroep, een significant verschil. Na 4 jaar behandeling bedroeg het HbA1c 7,1% in de exenatidegroep en 7,4% in de glimepiridegroep (verschil van 0,3%; er wordt geen statistische toets gerapporteerd)³.

Exenatide s.c. 2 mg 1x/week is Europees geregistreerd, maar momenteel is deze hooggedoseerde vorm niet beschikbaar in België. De werkzaamheid qua glykemische controle is vergelijkbaar met deze van andere antidiabetica; gegevens van studies met harde eindpunten zijn nodig om de juiste plaats van deze middelen bij de aanpak van type 2-diabetes te situeren. In een studie bij patiënten die niet eerder behandeld waren voor type 2-diabetes werd exenatide voor wekelijkse toediening vergeleken met metformine, pioglitazon of sitagliptine. Na 26 weken behandeling waren er geen relevante verschillen tussen de groepen wat betreft glykemische

controle. Met pioglitazon nam het gewicht toe, met de andere middelen was er een daling van het lichaamsgewicht. Er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie^a. In een andere studie werd bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met orale antidiabetica, toevoegen van exenatide wekelijks, vergeleken met toevoegen van insuline glargine eenmaal daags. Na 84 weken behandeling was de daling van het HbA1c in beide groepen vergelijkbaar. Met exenatide daalde het gewicht, met insuline glargine nam het gewicht toe. Er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie^b.

- a. RCT met 820 patiënten die niet eerder behandeld werden voor type 2-diabetes; exenatide wekelijks werd vergeleken met metformine, pioglitazon of sitagliptine. Na 26 weken behandeling was het HbA1c gedaald met ongeveer 1,5% in de groepen behandeld met exenatide, metformine of pioglitazon en met 1,2% in de groep behandeld met sitagliptine. Met exenatide en metformine daalde het gewicht met gemiddeld 2 kg, met sitagliptine 0,8 kg en bij pioglitazon steeg het gewicht met 1,5 kg. Er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie^{4,5}.
- b. In een studie bij 456 patiënten met onvoldoende glykemische controle met orale antidiabetica, werd het toevoegen van exenatide wekelijks vergeleken met de toevoeging van insuline glargine. Na 84 weken behandeling was het HbA1c gedaald met 1,2% in de exenatidegroep, vergeleken met 1,0% in de insulinegroep. Met exenatide daalde het gewicht met 2,1 kg, met insuline glargine nam het gewicht toe met 2,4 kg. Er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie^{6,7}.

Een recente Cochrane-review bevestigt dat de incretinemimetica (syn. GLP-analogen) exenatide en liraglutide werkzamer zijn dan placebo. Vergeleken met orale antidiabetica of insuline leiden ze tot een iets betere glykemische controle (verschil in HbA1c gemiddeld 0,3%); incretinemimetica geven een gewichtsverlies van gemiddeld 3 kg⁸.

Insuline

Patiënten met een goede glykemische controle hebben geen baat bij het **toevoegen van insuline in de vroege fase van type 2-diabetes**. In een studie met patiënten met recent gediagnosticeerde, goed geregelde type 2-diabetes, bleek het toevoegen van insuline aan de behandeling gedurende 6 jaar niet te leiden tot een daling van het aantal micro- en macrovasculaire incidenten^a.

- a. RCT met 12.537 patiënten met verhoogd cardiovasculair risico, waarvan 88% met recente diagnose van type 2-diabetes, die goed geregeld was zonder geneesmiddelen of met 1 oraal antidiabeticum. De 12% andere patiënten in de studie hadden prediabetes. De onderzoeksvraag was of veel vroeger in de behandeling insuline opstarten een effect zou hebben op de cardiovasculaire eindpunten. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met insuline glargine (streefdoel nuchtere glykemie 95 mg/ml= 5,3 mmol/l) of naar standaard behandeling. Na 6 jaar werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen wat betreft micro- en macrovasculaire eindpunten⁹.

Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks maximale behandeling met metformine, bleek het toevoegen van insuline glargine

werkzamer dan toevoeging van sitagliptine wat betreft glykemische controle (verschil in HbA1c 0,6%); dit ging echter ten koste van een hogere incidentie van symptomatische episodes van hypoglykemie^a.

- a. Open-label RCT met 515 patiënten met HbA1c 7-11% ondanks maximale behandeling met metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met insuline glargine eenmaal daags of naar sitagliptine 100 mg/dag. Na 6 maanden behandeling was het HbA1c gedaald met 1,72% in de insulinegroep en met 1,13% in de sitagliptinegroep (gemiddeld verschil=0,59; 95% BI 0,42 tot 0,77). In de insulinegroep trad vaker symptomatische hypoglykemie op (4,21 vs. 0,5 events per patiëntjaar; $p<0,0001$). De incidentie van ernstige hypoglykemie was niet significant verschillend¹⁰.

Het wordt algemeen aanbevolen om, bij het opstarten van insuline omwille van het falen van een behandeling met metformine, de behandeling met metformine verder te zetten. In een meta-analyse bleek de **associatie van metformine met insuline** ietwat werkzamer dan insuline alleen wat betreft glykemische controle, gewichtsverlies en nood aan insuline; wat betreft het optreden van ernstige hypoglykemie waren de resultaten niet eenduidig. Er werd echter geen significant voordeel gevonden voor de associatie met betrekking tot totale en cardiovasculaire mortaliteit. De meeste studies waren van korte duur (< 1 jaar) en de auteurs stellen dat studies van langere duur nodig zijn om de eventuele meerwaarde van de associatie van insuline en metformine te evalueren^a.

- a. In een meta-analyse van 23 studies met in totaal 2.117 patiënten bleek de associatie van metformine met insuline statistisch significant werkzamer dan insuline alleen wat betreft glykemische controle (verschil in HbA1c -0,6%), gewichtsverlies (-1,7 kg) en nood aan insuline (-19 IE per dag); wat betreft het optreden van ernstige hypoglykemie waren de resultaten niet eenduidig. Er werd echter geen significant voordeel gevonden voor de associatie met betrekking tot totale en cardiovasculaire mortaliteit. De meeste studies hadden een duur van 3-6 maanden; studies van langere duur zijn noodzakelijk om meer zicht te krijgen op de vraag of een positieve invloed op morbiditeit en mortaliteit de extra geneesmiddeleninname rechtvaardigt¹¹.

Insuline degludec is een nieuw langwerkend insuline (toediening 1 maal daags) dat momenteel niet beschikbaar is in België. In een studie bij 755 patiënten met type 2-diabetes bleek een basaal-bolus regime met insuline degludec plus insuline aspart bij de maaltijden even werkzaam wat betreft glykemische controle als een basaal-bolus regime met insuline glargine en insuline aspart bij de maaltijden. De totale incidentie van hypoglykemie en de incidentie van nachtelijke hypoglykemie waren significant lager bij patiënten behandeld met insuline degludec^a.

- a. Open-label RCT met 755 patiënten met type 2-diabetes die reeds minstens 3 maanden behandeld waren met insuline, al dan niet plus metformine of pioglitazon. Bij inclusie hadden de patiënten een HbA1c van gemiddeld 8,3%; de studieduur bedroeg 52 weken. Patiënten werden gerandomiseerd naar een basaal regime met insuline degludec eenmaal daags of insuline glargine eenmaal daags; alle patiënten namen bovendien insuline aspart bij de maaltijden. Het basaal insuline werd getitreerd naar een zeer strikt

streefdoel, nl. een nuchtere glykemie van 3,9-5,0 mmol/L (= 70-90 mg/dl). Primair eindpunt was non-inferiority van insuline degludec versus glargine voor het HbA1c, waarbij de grens van non-inferiority werd vastgesteld op 0,4%. Na 52 weken was het HbA1c gedaald met 1,1% in de groep behandeld met degludec en met 1,2% in de glarginegroep, waarbij de non-inferiority van insuline degludec bevestigd werd. De incidentie van hypoglykemische episodes (11,1 vs. 13,6 episodes per patiëntjaar) en nachtelijke hypoglykemieën (1,4 vs. 1,8 episodes per patiëntjaar) was significant lager in de groep behandeld met insuline degludec; voor de incidentie van ernstige hypoglykemie (0,6 vs. 0,5 episodes per patiëntjaar) werd geen statistische toets gerapporteerd¹².

DPP-4-inhibitoren

De werkzaamheid van de **DPP-4-inhibitoren** (syn. gliptines) wat betreft glykemische controle is vergelijkbaar met deze van andere orale antidiabetica; gegevens van studies met harde eindpunten zijn nodig om de juiste plaats van deze middelen bij de aanpak van type 2-diabetes te situeren. Een recente meta-analyse bundelde de studies waarin de gliptines werden vergeleken met andere antidiabetica. In monotherapie bleek de werkzaamheid van gliptines en metformine vergelijkbaar. In associatie met metformine, bleken de gliptines even werkzaam op het HbA1c als pioglitazon of sulfamiden, maar met een groter gewichtsverlies^a. In een studie verschenen na de zoekdatum van de meta-analyse bleek toevoegen van linagliptine aan een behandeling met metformine even werkzaam als toevoegen van het sulfamide glimepiride^b.

- a. Een recente meta-analyse bundelde de studies waarin de gliptines rechtstreeks werden vergeleken met andere antidiabetica. In monotherapie bleken de gliptines iets minder werkzaam dan metformine wat betreft HbA1c (0,20%) en lichaamsgewicht (1,5 kg); het betreft hier statistisch significante, maar klinisch weinig relevante verschillen. In associatie met metformine bleken de gliptines even werkzaam op het HbA1c als pioglitazon of sulfamiden, maar minder werkzaam dan de incretinemimetica. Het gewichtsverlies was gunstiger met de gliptines dan met de sulfamiden of met pioglitazon en vergelijkbaar met de incretinemimetica. Met de gliptines trad minder vaak hypoglykemie op dan met de sulfamiden¹³.
- b. In een studie verschenen na de zoekdatum van deze meta-analyse, bij 777 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks maximale doses metformine, bleek toevoegen van linagliptine aan een behandeling met metformine, even werkzaam als toevoegen van het sulfamide glimepiride, en dit met een lagere incidentie van hypoglykemie¹⁴.

FFAR1-agonisten

De free fatty acid receptor 1 (FFAR1) komt in grote aantallen voor op β -cellen van de pancreas; het activeren van deze receptor leidt tot insulinesecretie, maar enkel bij verhoogde bloedsuikerspiegel. In een fase-2 onderzoek bleek 12 weken behandeling met **TAK-875**, een selectieve agonist van het FFAR1, werkzamer dan placebo en even werkzaam als glimepiride wat betreft glykemische controle. Ernstige hypoglykemie trad vaker op met glimepiride (19%) dan met TAK-875 (2%) of placebo (3%)¹⁵.

Dapagliflozine

Dapagliflozine, een natrium-glucose cotransporter-2 inhibitor, vermindert de reabsorptie van glucose in de nier. Bijgevolg wordt meer glucose via de urine uitgescheiden en daalt de glykemie. Het middel is Europees geregistreerd, maar is momenteel niet beschikbaar in België. Het Amerikaanse FDA heeft de goedkeuring van dapagliflozine afgewezen wegens onvoldoende veiligheidsgegevens; in de studies was er een verhoogde incidentie van borst- en blaaskanker in de groepen behandeld met dapagliflozine. De studies met dapagliflozine gebeurden voornamelijk in associatie met een reeds bestaande behandeling met metformine, met glimepiride of met insuline. Toevoegen van dapagliflozine leidde telkens tot een extra daling van het HbA1c met ongeveer 0,5%; er waren geen meldingen van majeure hypoglykemie¹⁶⁻¹⁸.

Zijn er nieuwe gegevens over zeer strikte versus minder strikte glykemische controle?

Het is bekend uit eerdere meta-analyses dat bij patiënten met type 2-diabetes zeer strikte controle van de glykemie niet leidt tot een verlaging van de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met minder strikte controle. In een Cochrane-review blijkt dat zeer strikte glykemiecontrole bij patiënten met type 2-diabetes evenmin het optreden van **diabetische neuropathie** kan tegengaan; er werd alleen in 1 kleine studie een positief effect gevonden op vibratiezin en geleidingssnelheid op EMG^a. Gezien de beperkte duur van de studies (2 tot 6 jaar) en het feit dat diabetische neuropathie vaak laat in het ziekteproces optreedt, is het op basis van deze gegevens niet mogelijk zich uit te spreken over het effect van zeer strikte glykemische controle in de preventie van diabetische neuropathie bij personen met type 2-diabetes.

- a. In een meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 6.669 patiënten met type 2-diabetes werd zeer strikte controle van de glykemie vergeleken met minder strikte controle; de grootste studie in deze analyse is de ACCORD-studie die voortijdig gestopt werd omwille van een toename van de mortaliteit in de groep met zeer strikte glykemiecontrole. Voor het primaire eindpunt van de meta-analyse, nl. de incidentie van klinische neuropathie na minstens 1 jaar behandeling, werd geen significant verschil gevonden tussen zeer strikte en minder strikte glykemiecontrole. Met zeer strikte controle van de glykemie werd wel minder afname gezien van de vibratiezin en de geleidingssnelheid op EMG; dit is echter gebaseerd op de resultaten van 1 kleine studie¹⁹.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van cardiovasculair en renaal lijden?

In richtlijnen wordt voor de **bloeddruk** bij diabetici vaak een streefwaarde van 130/80 mm Hg (en 125/75 bij diabetici met nefropathie) gehanteerd, dit vooral op basis van observationeel onderzoek. De auteurs van een recente meta-analyse van gerandomiseerde studies besluiten dat een meer

intensieve bloeddrukcontrole (≤ 135 mm Hg systolisch) bij personen met type 2-diabetes of gestoorde glucosetolerantie het aantal CVA's met 10% vermindert, maar dit ten koste van een toename van 20% van ernstige ongewenste effecten. Bij nog lagere streefwaarden, nl. ≤ 130 mm Hg daalde het aantal CVA's met 47%, maar was er ook een toename van het aantal ernstige ongewenste effecten met 40%. De auteurs besluiten dat een systolische bloeddruk van 130 à 135 mm Hg een aanvaardbaar streefdoel is en dat striktere streefdoelen kunnen overwogen worden bij personen met hoog risico van CVA²⁰⁻²².

Referenties

1. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
2. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
3. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:2270-8 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60479-6).
4. Brett AS. Once-weekly exenatide for type 2 diabetes. *J Watch Gen Med* February 16, 2012. Comment on: Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012;35:252-8 (doi: 10.2337/dc11-1107).
5. Russell-Jones D, Cuddihy RM, Hanefeld M, et al. for the DURATION-4 Study Group. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study. *Diabetes Care* 2012;35:252-8 (doi: 10.2337/dc11-1107).
6. Brett AS. Once-weekly exenatide: an 84-week study. *J Watch Gen Med* April 26, 2012. Comment on: Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care* 2012;35:683-9.
7. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. *Diabetes Care* 2012;35:683-9.
8. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006423. DOI: 10.1002/14651858.CD006423.pub2.
9. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.

10. Aschner P, Chan J, Owens DR, et al. on behalf of the EASIE investigators. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-9.
11. Hemmingsen B, Lundby L, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771 (doi:10.1136/bmj.e1771).
12. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. on behalf of the NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-507.
13. Karigiannis T, Paschos P, Paletas K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369 (doi: 10.1136/bmj.e1369).
14. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380:475-83 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60691-6).
15. Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J, et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:1403-1.
16. http://www.emea.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf
17. Wilding J, Woo V, Soler G, et al. for the Dapagliflozin 006 study group. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin. *Ann Int Med* 2012;156:405-15.
18. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears. *Lancet* 2012;379:507-8.
19. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD007543. DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
20. Farkouh H, Munk P. Review: lowering systolic BP to ≤ 135 mm Hg reduces CV events in type 2 diabetes/IFG/IGT. *ACP J Club* 2011;155:JC5-3. Comment on: Bangalore S, Kumar S, Lobach I. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.

21. Bangalore S, Kumar S, Lobach I. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810.

22. Deedwania PC. Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? *Circulation* 2011;123:2776-8.

Aanpak van type 2-diabetes

Zoekdatum tot 1 september 2011

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Het risico van het ontwikkelen van type 2-diabetes neemt toe bij een BMI boven de 22. Dit risico is ongeveer 40 maal hoger bij een BMI boven de 30 dan bij een BMI onder de 22. Gebrek aan beweging lijkt een minder belangrijke risicofactor¹.

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van type 2-diabetes?

In een Japanse studie bleek een intensieve leefstijlinterventie (met intensieve coaching rond lichaamsbeweging en dieet) werkzamer dan standaard aanpak in het voorkomen van type 2-diabetes bij obese personen met gestegen nuchtere glykemie, maar nog geen diabetes^a.

- a. In een RCT werden 641 obese Japanners met een gestoorde nuchtere glykemie (100-125 mg/dL) en zonder diabetes gerandomiseerd naar een intensieve leefstijlinterventie of naar gangbare aanpak. De intensieve interventie die liep over 36 maanden, bestond uit intensieve begeleiding door arts, diëtist, kinesist en verpleegkundige, aangevuld door hulpmiddelen als folders en een stappenteller. Na 3 jaar bedroeg de cumulatieve incidentie van type 2-diabetes 12,2% in de intensief behandelde groep en 16,6% in de groep met gangbare behandeling (hazard ratio= 0,56; 95% BI 0,36-0,87)².

In een recente studie bleek pioglitazon werkzaam in de preventie van type 2-diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie. Ook hier geldt hetzelfde als voor eerdere preventiestudies: het is niet duidelijk of het gevonden effect werkelijk preventief is of gewoon een gevolg van de hypoglykemiërende werking van het geneesmiddel. Personen behandeld met pioglitazon vertoonden vaker oedeem en hadden een grotere gewichtstoename (3,9 vs. 0,8 kg) dan personen behandeld met placebo^a.

- a. In een dubbelblinde RCT werden 602 personen met gestoorde glucosetolerantie gerandomiseerd naar behandeling met pioglitazon 30-45 mg/d of naar placebo. De mediane follow-up bedroeg 2,4 jaar; alle patiënten kregen bijkomend dieetadvies. De jaarlijkse incidentie van type 2-diabetes bedroeg 2,1% bij de personen behandeld met pioglitazon en 7,6% in de placebogroep, een significant verschil. Terugkeer naar normale glucosetolerantie werd bereikt bij 48% in de pioglitazongroep en bij 28% in de placebogroep ($p < 0,001$). In de pioglitazongroep was er een grotere toename van het lichaamsgewicht (3,9 vs. 0,8 kg) en een hogere incidentie van oedeem (12,9 vs. 6,4%)³.

Zijn er nieuwe gegevens over de niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

Een grote meta-analyse bevestigt de resultaten van de Transparantiefiche: oefentherapie onder begeleiding leidt tot een betere glykemische controle. Aërobe training, weerstandstraining of een combinatie van beide leidt tot een gemiddelde daling van het HbA1c van 0,7%, vergeleken met controle. Hoe intensiever het trainingsprogramma, hoe groter de daling van het HbA1c^a. De patiënt enkel adviseren rond fysieke activiteit blijkt niet werkzaam voor het bereiken van een betere glykemische controle^{a,5}.

- a. Een meta-analyse van 47 RCT's met in totaal 8.538 patiënten bundelt alle studies van minstens 12 weken die gestructureerde oefentherapie of advies over fysieke activiteit vergeleken met controle. De gestructureerde oefentherapie, dwz. training onder begeleiding, kon bestaan uit aërobe training, weerstandstraining of een combinatie van beide. Voor de studies over advies rond fysieke activiteit werd een aparte analyse gedaan van de studies die hier nog een dieetinterventie aan toevoegden⁴. Bij het bundelen van alle studies over gestructureerde oefentherapie werd een daling van het HbA_{1c} van 0,67% (95% BI 0,49 tot 0,84%) vastgesteld, vergeleken met controle. Het effect van aërobe oefening, weerstandstraining of de combinatie was van dezelfde orde van grootte. Bij personen die > 150 minuten per week trinden was de daling 3 maal groter dan ingeval van ≤150 minuten oefening per week: 0,89 vs. 0,36% daling van het HbA_{1c}. In studies die advies rond fysieke activiteit paarden aan een dieetinterventie werd een significant effect gevonden, vergeleken met controle: daling HbA_{1c} van -0,58% (95% BI 0,43 tot 0,74). Het geven van advies rond fysieke activiteit alleen bleek niet werkzamer dan controle⁴.

Ook bij patiënten met een recente diagnose van type 2-diabetes blijken intensieve dieetmaatregelen, al dan niet gecombineerd met lichaamsbeweging, werkzamer dan standaard aanpak^a.

- a. In een RCT uitgevoerd in de eerste lijn in de UK werden 593 patiënten met een recente diagnose van type 2-diabetes gerandomiseerd over 3 groepen: standaard behandeling (dieetadvies en controle elke 6 maanden), intensieve dieetinterventie (dieetconsult elke 3 maanden en maandelijkse ondersteuning door een verpleegkundige) en intensieve dieetinterventie plus advies rond lichaamsbeweging, ondersteund door pedometer. Na 12 maanden was in de controlegroep het HbA_{1c} gestegen met 0,06%, in de groep met intensieve dieetinterventie was het HbA_{1c} 0,26% lager vergeleken met controle en in de groep met dieet plus lichaamsbeweging was het HbA_{1c} 0,21% lager dan in de controlegroep. Beide intensieve interventies waren significant beter dan controle, maar tussen beide was er geen significant verschil. Het effect van oefentherapie afzonderlijk werd in deze studie niet onderzocht^{6,7}.

Bij bestaande type 2-diabetes leidt een intensieve leefstijlinterventie, gebaseerd op dieet en lichaamsbeweging, intensief begeleid door een multidisciplinair team, tot een verbetering van het HbA_{1c} en tot gewichtsdeling. Ook op intermediaire cardiovasculaire eindpunten werd een significant effect vastgesteld^a. Uit opvolging op langere termijn zal moeten blijken of deze gegevens zich vertalen in een daling in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- a. Interim analyse na 4 jaar van de Look AHEAD-trial met geplande studieduur van 11,5 jaar: RCT met 5.145 patiënten met type 2-diabetes en overgewicht of obesitas. Intensieve leefstijlinterventie met dieet, lichaamsbeweging, diabeteseducatie, zo nodig orlistat en gedragstherapie, dit alles intensief begeleid door een multidisciplinair team plus conventionele begeleiding door de huisarts werd vergeleken met conventionele begeleiding door de huisarts alleen. Na 4 jaar waren lichaamsgewicht, HbA_{1c}, bloeddruk lipiden significant lager in de intensief behandelde groep⁸.

In een meta-analyse van RCT's bij patiënten met diabetes, zowel type 1 als 2, bleken verschillende vormen van "disease management" te leiden tot een betere glykemische controle: gemiddelde daling van het HbA_{1c} met 0,5%⁹. Meer intensieve programma's met veel patiëntencontact bleken werkzamer dan minder intensieve programma's. Disease management programma's omvatten minstens 2 van de 5 volgende componenten: educatie van de patiënt, coaching, bijsturen van de behandeling, monitoring en coördinatie van de zorg. Het Belgische zorgtraject type 2-diabetes is een vorm van disease management.

In twee recente studies werd onderzoek gedaan naar de mogelijke meerwaarde van "peer support" in de aanpak van diabetes. De intensiteit waarmee deze ondersteuning door lotgenoten gebeurde, verschilde sterk tussen de studies. De resultaten zijn niet eenduidig; mogelijk is er enkel een effect van peer support bij grotere intensiteit^{a,b}.

- a. In een Ierse studie uitgevoerd in de eerste lijn werden 395 patiënten met type 2-diabetes gerandomiseerd naar standaard behandeling of naar bijkomende ondersteuning door vrijwilligers die zelf diabetes hadden (zgn. 'peer support'). Peer support bestond uit 9 groepssessies over 2 jaar. Na 2 jaar werden geen significante verschillen vastgesteld tussen beide groepen wat betreft HbA1c, bloeddruk, cholesterol of algemeen welbevinden¹⁰.
- b. In een RCT met 244 patiënten met diabetes (type niet gespecificeerd) bleek peer support met wekelijks telefonisch contact tussen de patiënt en de peer te leiden tot een betere glykemische controle (verschil in HbA1c ongeveer 0,5%) dan routine behandeling door een verpleegkundige¹¹.

Zijn er nieuwe gegevens over medicamenteuze behandeling?

Exenatide

Een mogelijk verband tussen sitagliptine en exenatide en risico van pancreaskanker werd gesuggereerd maar momenteel kan niet besloten worden tot een causaal verband¹².

Recent werd exenatide Europees geregistreerd als preparaat met vertraagde vrijstelling voor eenmalige toediening van 2 mg per week. (1/1/2012 niet beschikbaar in België). De Duration 5-studie bevestigde dat exenatide eenmaal per week leidt tot een betere glykemische controle dan dagelijkse behandeling met exenatide: verschil in HbA1c 0,7%^a. In vergelijkend onderzoek bleek wekelijkse toediening van exenatide een iets betere glykemische controle (verschil in HbA1c 0,2-0,7% naargelang de studie) en een groter gewichtsverlies te geven dan optimale doses sitagliptine, pioglitazon of insuline glargine¹³. Of deze effecten zich ook vertalen naar doeltreffendheid op micro- en macrovasculaire complicaties is momenteel niet duidelijk; de resultaten van een studie met cardiovasculaire uitkomsten worden verwacht tegen 2016.

- a. Duration 5 studie: open-label RCT met 252 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks dieet en oefentherapie of behandeling met optimale doses orale antidiabetica. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met exenatide met vertraagde vrijstelling 2 mg/week of exenatide 10 µg 2 maal daags. Na 24 weken behandeling werd met het depotpreparaat een betere glykemische controle bereikt dan met de dagelijkse toediening: verschil in HbA1c 0,7%. Er waren geen significante verschillen in reductie van lichaamsgewicht en de incidentie van hypoglykemie¹³.

Glitazones

Een grote meta-analyse bundelt de resultaten van observationele studies waarin rosiglitazon vergeleken wordt met pioglitazon. Zowel voor myocardinfarct (odds ratio=1,16), hartfalen (OR= 1,22) als totale mortaliteit (OR= 1,14) wordt een verhoogd risico vastgesteld met rosiglitazon vergeleken met pioglitazon¹⁴. De auteurs van een bijhorend editoriaal stellen dat, hoewel pioglitazon veiliger lijkt, het middel ook risico's heeft, waaronder hartfalen, fracturen en misschien blaaskanker. Volgens hen is pioglitazon enkel een aanvaardbaar alternatief voor een kleine groep patiënten met oncontroleerbare diabetes bij wie insuline geen optie is¹⁵.

Insuline

Een Cochrane-review vergeleek de langwerkende insuline-analogen insuline glargine en insuline detemir. Insuline glargine werd eenmaal per dag 's avonds toegediend, insuline detemir meestal tweemaal daags. Er werden geen significante verschillen gevonden in glykemische controle of het optreden van hypoglykemieën¹⁶.

In een studie met 900 patiënten werd behandeling met een combinatiepreparaat van een ultrasnelwerkend insuline-analoog (insuline lispro 25 E) en een insuline met intermediaire werkingsduur (insuline lispro protamine 75 E) tweemaal daags, vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Gedurende de 6 maanden behandeling werd het streefdoel van HbA1c $\leq 7\%$ (≤ 53 mmol/mol) bij alle metingen bereikt bij 43% van de patiënten behandeld met het combinatiepreparaat en bij 35% van de patiënten behandeld met insuline glargine ($p= 0,006$). Er was geen significant verschil in het optreden van hypoglykemie¹⁷.

Orale antidiabetica

Er zijn weinig gegevens over het effect van toevoegen van een derde antidiabetisch middel bij falen van de behandeling met metformine plus een sulfamide. Uit een meta-analyse van 18 RCT's blijkt het toevoegen van een derde antidiabeticum leidt tot een extra daling van het HbA1c van ongeveer 1%, vergeleken met placebo. Er worden geen belangrijke verschillen vastgesteld in glykemische controle tussen orale antidiabetica en insuline; vergelijkende studies tussen orale antidiabetica of insulines onderling ontbreken. Het effect op het lichaamsgewicht is wel verschillend: toename bij insuline en glitazones, afname bij incretinemimetica¹⁸. Bij gebrek aan evidentie wordt de keuze van het optimale derde antidiabeticum best aangepast aan de klinische kenmerken van de patiënt.

Zijn er nieuwe gegevens over zeer strikte versus minder strikte glykemische controle?

Recent verschenen 3 meta-analyses waarin zeer strikte controle van de glykemie vergeleken wordt met minder intensieve controle¹⁹⁻²¹. Hoewel deze meta-analyses sterk variëren met betrekking tot het aantal geïnccludeerde studies (van 4 tot 20), zijn hun conclusies eenduidig en bevestigen ze de boodschap van eerder verschenen meta-analyses hieromtrent. Zeer intensieve controle van de glykemie leidt niet tot een verlaging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit. Wel wordt een beperkt effect vastgesteld op de preventie van myocardinfarct en microvasculaire eindpunten, maar dit ten koste van een verdubbeling van het aantal ernstige hypoglykemieën. De auteurs van een van de meta-analyses berekenen dat 117-150 patiënten zeer strikt moeten behandeld worden gedurende 5 jaar om één myocardinfarct te voorkómen. Voor het voorkómen van 1 episode van microalbuminurie bedraagt de NNT 32 tot 142 over 5 jaar. Hiertegenover staat een NNH van ernstige hypoglykemie van 15-52 over 5 jaar¹⁹. De auteurs van de verschillende meta-analyses doen grotendeels dezelfde aanbeveling: in afwachting van verdere studies die meer duidelijkheid brengen over de optimale glykemische controle, moet de behandelende arts zijn behandelingsstrategie aanpassen aan de individuele patiënt.

Zijn er nieuwe gegevens over een zeer intensieve multifactoriële behandeling van type-2 diabetes?

Uit de Steno-studie [*N Engl J Med* 2003;348:383-93] was eerder al gebleken dat in vergelijking met conventionele behandeling, een zeer intensieve multifactoriële aanpak bij patiënten met een lange voorgeschiedenis van type 2-diabetes en met microalbuminurie, het risico van cardiovasculair lijden met de helft kan doen afnemen. In een grote studie uitgevoerd in de eerste lijn werd een dergelijke intensieve multifactoriële aanpak van de verschillende cardiovasculaire risicofactoren onderzocht bij patiënten met een recente diagnose van type 2-diabetes, ontdekt via screening. Vergeleken met conventionele behandeling leidde intensieve behandeling gedurende 5 jaar niet tot significante verschillen in het aantal cardiovasculaire events (7,2 vs. 8,5%) en totale mortaliteit (6,2 vs. 6,7%)^a.

- a. Pragmatische RCT uitgevoerd in de eerste lijn met 3.057 patiënten met een zeer recente diagnose van type 2-diabetes, vastgesteld via screening. Patiënten werden verder gerandomiseerd naar standaard behandeling of naar intensieve multifactoriële behandeling. De intensieve behandeling bestond uit zeer strikte regeling van glykemie (start behandeling indien >6,5%), bloeddruk (drempel voor start behandeling indien $\geq 120/80$ mm Hg) en cholesterol (start behandeling indien $\geq 3,5$ mmol/L) en intensieve

begeleiding op vlak van gezonde levensstijl. Het primair eindpunt was het optreden van een eerste cardiovasculair event, een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct, CVA, revascularisatie en amputatie; de gemiddelde follow-up bedroeg 5 jaar²².

Zijn er nieuwe gegevens over de preventie van cardiovasculair en renaal lijden?

Olmesartan is niet aangewezen voor de preventie van nierlijden bij type 2-diabetici. Het middel bleek in 1 grote studie het optreden van micro-albuminurie met vijf maanden te vertragen, maar was geassocieerd met een hogere incidentie van fatale cardiovasculaire events^a.

- a. In een dubbelblinde RCT werden 4.447 patiënten met type 2-diabetes gerandomiseerd naar behandeling met olmesartan 40 mg/d of naar placebo. Er werd gestreefd naar een bloeddruk <130/80 mmHg; bijkomend mochten ongelimiteerd andere antihypertensiva (behalve sartanen en ACE-inhibitoren) gebruikt worden om dit doel te bereiken. Bij aanvang van de studie hadden de patiënten een gemiddelde bloeddruk van 136/81 mmHg en ze vertoonden geen micro-albuminurie. Na 3,2 jaar was de incidentie van micro-albuminurie niet significant verschillend tussen beide groepen, maar in de olmesartangroep trad microalbuminurie 5 maanden later op dan in de placebogroep, een statistisch significant verschil. Bij de patiënten behandeld met olmesartan was er een grotere deterioratie van de GFR en een hogere incidentie van fatale cardiovasculaire events (0,7 vs. 0,1%)²³.

Referenties

1. Rédaction Prescrire. Idées-Forces Prescrire: diabète de type 2, en bref. Août 2010.
2. Saito T, Watanabe M, Nishida J, et al. for the Zensharen Study for Prevention of Lifestyle Diseases Group. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels. Arch Int Med 2011;171:1352-60.
3. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. for the ACT NOW Study. N Engl J Med 2011;364:1104-15.
4. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305:1790-9.
5. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, et al for the Italian Diabetes Exercise Study (IDES) investigators. Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). Arch Int Med 2010;170:1794-1803.
6. Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomized controlled trial. Lancet 2011;378:129-39.
7. Soloway B. Adding exercise to diet in early type 2 diabetes. J Watch Gen Med July 7, 2011. Comment on: Andrews RC, Cooper AR, Montgomery AA, et al. Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomized controlled trial. Lancet 2011;378:129-39.
8. The Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus. Four-year results of the Look AHEAD trial. Arch Int Med 2010; 170:1566-75.

9. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E115-27.
10. Smith SM, Paul G, Kelly A, et al. Peer support for patients with type 2 diabetes: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2011;342:d715.
11. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management. *Ann Int Med* 2010;153:507-15.
12. Belgische Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Goed om weten 28.09.2011: Exenatide en sitagliptine: signaal, maar geen evidentie van verhoogd risico van pancreatitis en kanker. www.bcfi.be
13. London New Drugs Group. APC/DTC briefing document: exenatide once-weekly. May 2011. www.nelm.nhs.uk
14. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.
15. Montori VM. What have we learnt from the rosiglitazone saga? *BMJ* 2011;342:d1354.
16. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006383. DOI: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
17. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The durability of basal versus lispro mix insulin efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 2011;35:249-55.
18. Gross JL, Kramer CK, Leirao CB, et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Int Med* 2011;154:672-9.
19. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
20. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143. DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub2.
21. MeRec Rapid Review. Control blood glucose in type 2 diabetes - but individualise care. NPC Rapid Review, April 6, 2011. Comment on: Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. *Diabetologia* 2009;55:2288-98.
22. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156-67.
23. Haller H, Ito S, Izzo J, et al. for the ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907-17.

Aanpak van type 2-diabetes: update 2010

Zoekdatum tot 1 september 2010

Is er nieuwe evidentie over niet-medicamenteuze behandeling?

Het toevoegen van dieetmaatregelen aan een behandeling met orale antidiabetica kan leiden tot een extra daling van het HbA1c van ongeveer 0,5%¹. Bariatrische heelkunde heeft mogelijk een plaats in de aanpak van type 2-diabetes. Volgens een meta-analyse van voornamelijk observationeel onderzoek was er 2 jaar na de ingreep complete resolutie van de diabetes bij 78% van de geopereerde patiënten; bij 87% trad verbetering op².

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling?

Gliniden vs. metformine

Bij niet-obese patiënten die reeds behandeld worden met insuline, blijkt het toevoegen van metformine even werkzaam als toevoeging van repaglinide m.b.t. de glykemische controle en de nood aan insuline. Bij de patiënten behandeld met metformine trad minder gewichtstoename op³.

Incretinemimetica

Exenatide is beschikbaar in een dosering van 5 of 10 µg voor subcutane toediening tweemaal daags. Er werd ook een dosering van 2 mg (een 15- tot 30-voudige weekdosis) voor eenmalige toediening per week onderzocht. Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks maximale doses orale antidiabetica, bleek toevoegen van exenatide 1x/week even werkzaam als toevoegen van insuline^a. In een tweede studie bleek associëren van wekelijks exenatide aan een behandeling met maximale doses metformine, beperkt werkzamer dan het associëren van pioglitazon of sitagliptine aan metformine^b. In de groepen behandeld met exenatide, trad telkens meer gewichtsverlies op. De FDA heeft in oktober 2010 de aanvraag tot commercialisering van exenatide voor wekelijkse toediening verworpen wegens bezorgdheid over een mogelijk pro-aritmogeen effect⁶.

- a. Open-label studie met 456 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met orale antidiabetica. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met 1 injectie van exenatide 2 mg per week of naar 1 dagelijkse injectie van insuline glargine. Na 26 weken behandeling was de daling van de glykemie iets beter in de groep behandeld met exenatide, dit verschil is klinisch echter verwaarloosbaar (verschil in HbA1c tussen beide groepen = -0,16; 95% BI -0,29 tot -0,03). In de exenatidegroep trad gewichtsverlies op (-2,6 kg), in de insulinegroep nam het lichaamsgewicht toe (+1,4 kg), statistisch een significant verschil. Ongewenste effecten traden vaker op in de groep behandeld met exenatide⁴.
- b. Dubbelblinde studie met 170 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks behandeling met maximale doses metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met een wekelijkse injectie van exenatide 2 mg, dagelijkse behandeling met sitagliptine 100 mg of pioglitazon 45 mg per dag. Na 26 weken behandeling was de daling in het HbA1c groter in de groep behandeld met exenatide. Exenatide versus sitagliptine: verschil in HbA1c -0,6% (95% BI -0,9 tot -0,4) in het voordeel van exenatide; exenatide versus pioglitazon: verschil in HbA1c -0,3% (95% BI -0,6 tot -0,1) in het voordeel van exenatide. Het gewichtsverlies was significant groter in de groep

behandeld met exenatide vergeleken met sitagliptine of pioglitazon. Er traden geen episodes van majeure hypoglykemie op⁵.

Een tweede incretinemimeticum is beschikbaar, nl. **liraglutide**. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met orale antidiabetica. Liraglutide wordt in één subcutane injectie per dag toegediend, onafhankelijk van de maaltijden. [Folia september 2010]

Liraglutide werd in 4 studies vergeleken met placebo, in associatie aan verschillende reeds bestaande mono- of combinatiebehandelingen met orale antidiabetica. Het verschil in HbA1c bedroeg telkens ongeveer 1%, in het voordeel van liraglutide^{7,8}. In drie vergelijkende studies bleek liraglutide iets werkzamer dan glimepiride^{a,b}, exenatide, insuline of sitagliptine^c (verschillen in HbA1c 0,3- 0,6%). Vergeleken met orale antidiabetica, insuline of placebo was de gewichtsdeling telkens in het voordeel van liraglutide. Patiënten behandeld met liraglutide verloren gemiddeld 3 kg lichaamsgewicht. Vergeleken met exenatide was er geen verschil in gewichtsverlies. Ernstige hypoglykemie was zeldzaam; de meest frequente ongewenste effecten waren nausea, braken en diarree⁸.

- a. Lead 2-trial: dubbelblinde RCT met 1.091 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met orale antidiabetica. Na een run-in periode waarin iedereen behandeld werd met 2 g metformine, werden patiënten gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met liraglutide 1,2 of 1,8 mg/d of naar glimepiride 4 mg/d of placebo. Na 26 weken was het HbA1c significant lager in alle actief behandelde groepen (verschil -0,7 tot -1%); liraglutide bleek niet inferieur aan glimepiride^{7,8}.
- b. Lead 5-trial: RCT met 581 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met orale antidiabetica. Gedurende een run-in periode werden alle patiënten overgezet op een combinatiebehandeling met metformine 2g en glimepiride 4 mg. Nadien werden ze gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met liraglutide 1,8 mg/d, insuline glargine of placebo. Na 26 weken was het verschil in HbA1c iets groter in de liraglutidegroep (-0,24%; 95% BI -0,39 tot -0,08)^{7,8}.
- c. Open-label studie met 665 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met liraglutide s.c. 1,2-1,8 mg/d of naar orale behandeling met sitagliptine 100 mg/d. Na 26 weken behandeling was de daling van het HbA1c groter in de groepen behandeld met liraglutide. Voor liraglutide 1,8 mg bedroeg het verschil in HbA1c -0,60% (95% BI -0,77 tot -0,43) in het voordeel van liraglutide. Voor liraglutide 1,2 mg bedroeg dit verschil -0,34% (95% BI -0,51 tot -0,16). Nausea trad vaker op bij patiënten behandeld met liraglutide (24 vs. 5%). Het gewichtsverlies was groter in de liraglutidegroepen⁹.

DPP-4-inhibitoren

Saxagliptine, een derde middel behorend tot de klasse van de DPP-4-inhibitoren is beschikbaar. De DPP-4-antagonisten zijn geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in associatie met andere antidiabetica, indien met deze onvoldoende glykemische controle bereikt wordt. De indicatie van sitagliptine werd recent uitgebreid met gebruik in monotherapie bij contra-indicaties voor metformine. Afgelopen jaren werden veel studies met DPP-4 inhibitoren gepubliceerd. Ze zijn meestal van korte duur en rapporteren geen harde eindpunten. Hun effect op de glykemiecontrole en het gewicht, en hun ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met die van andere orale antidiabetica. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende DPP-4-inhibitoren onderling.

Toevoegen van **saxagliptine** aan een behandeling met metformine of glibenclamide leidt tot een extra daling van het HbA1c van 0,5-0,8% vergeleken met placebo^{a,b}.

- a. Twee RCT's met in totaal 2.049 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met metformine tot 2 g/d. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met 2,5, 5 of 10 mg saxagliptine of naar placebo. Na 26 weken behandeling was het HbA1c significant lager in de actief behandelde groepen: verschil 0,5 tot 0,7% naargelang de dosis⁷.
- b. RCT met 768 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks optimale behandeling met glibenclamide 7,5-15 mg/d. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met 2,5 of 5 mg saxagliptine of naar placebo. Na 26 weken behandeling was het HbA1c significant lager in de actief behandelde groepen: verschil 0,7 tot 0,8% naargelang de dosis⁷.

Uit eerder onderzoek bleek reeds dat **vildagliptine** in monotherapie werkzaam is dan placebo. In recent onderzoek bleek vildagliptine iets minder werkzaam dan metformine (verschil HbA1c 0,4%)^a. Toevoegen van vildagliptine aan een reeds bestaande behandeling verhoogde de werkzaamheid van een combinatietherapie niet^b.

- a. Dubbelblinde RCT met 780 patiënten met type 2-diabetes die niet eerder met antidiabetica werden behandeld. Vildagliptine 100 mg/d werd vergeleken met metformine tot 2 g/d. Na 52 weken was de daling van het HbA1c iets groter in de metforminegroep (verschil in HbA1c -0,3%; 95% BI -0,68 tot -0,12)¹⁰.
- b. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 1.756 patiënten. Vildagliptine 50-100 mg/d in een combinatietherapie werd vergeleken met andere associaties, zonder vildagliptine. Er bleek geen significant verschil in glykemische controle tussen beide types associatiebehandeling^{7,10}.

Is er nieuwe evidentie over zeer strikte controle van glykemie en cardiovasculaire risicofactoren?

De ACCORD-studie onderzocht het effect van "zeer strikte" controle van de glykemie (HbA1c < 6 tot 6,5%), de bloeddruk (lager dan 120 mmHg systolisch) en de lipiden gedurende 4 jaar bij patiënten met type 2-diabetes. Zeer strikte controle van elk van deze parameters bleek geen invloed te hebben op het optreden van majeure cardiovasculaire events [update TF 2009 en Goed om weten 10.05.2010]. Ondertussen verschenen nog 2 bijkomende publicaties over dit onderzoek. De eerste publicatie onderzocht het effect van intensieve behandeling op retinopathie. Het primair eindpunt, omschreven als 'progressie van retinopathie' was samengesteld uit fundoscopische parameters of de nood aan heekunde of laserbehandeling. Optreden van matig gezichtsverlies was het secundaire eindpunt. Intensieve controle van glykemie of lipiden bleek de progressie van retinopathie tegen te gaan, maar kon het optreden van matig gezichtsverlies niet verhinderen. Intensieve bloeddrukcontrole bleek op geen van beide eindpunten een invloed te hebben^{11,12}. In een tweede publicatie bleek zeer intensieve glykemiecontrole geen invloed te hebben op het tegengaan van microvasculair lijden (samengesteld eindpunt van nefro- en retinopathie)^{13,14}. Aangezien de ACCORD-trial voortijdig gestopt werd wegens een toename van de mortaliteit in de groep met intensieve glykemiecontrole, kunnen we samenvattend stellen dat er nog steeds geen argumenten zijn voor een systematische zeer intensieve behandeling.

In de pijnlij

Dapagliflozine, een natrium-glucose cotransporter-2 inhibitor, vermindert de reabsorptie van glucose in de nier. Bijgevolg wordt meer glucose via de urine

uitgescheiden en daalt de glykemie. Toevoegen van dapagliflozine aan een behandeling met metformine bleek te leiden tot een betere glykemische controle (daling van het HbA1c met ongeveer 0,5% vergeleken met placebo). Met dapagliflozine traden niet meer urineweginfecties op, maar de incidentie van genitale infecties was wel hoger. Er traden geen majeure hypoglykemische incidenten op¹⁵.

Salsalaat is een prodrug van actetylsalicylzuur. In een kleine studie van korte duur bleek het toevoegen van salsalaat aan een antidiabetische behandeling te leiden tot een extra daling van het HbA1c van 0,5%¹⁶. Verder onderzoek is nodig om de plaats van dit middel in de behandeling van type 2-diabetes te bepalen.

Referenties

1. Coppel KJ, Kataoka M, Williams SM, et al. Nutritional intervention in patients with type 2 diabetes who are hyperglycaemic despite optimized drug treatment – Lifestyle Over and Above Drugs in Diabetes (LOADD) study: randomized controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3337.
2. Padwal RS. Review: bariatric surgery reduces weight and improves type 2 diabetes in adults. *Evid Based Med* 2009;14:138. Comment on: Buchwald H, Estok R, fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
3. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ* 2009;339:1121-5.
4. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, at al. Once weekly exenatide compared with insuline glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234-43.
5. Bergenstal RM, Wysham C, MacConell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *Lancet* 2010;376:431-9.
6. <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/News/2010---October/20/US-FDA-rejects-once-weekly-exenatide-for-diabetes/>
7. Kooy A. Incretinen, aanknopingspunten voor de behandeling van diabetes mellitus 2. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55.
8. Anonymous. Liraglutide for type 2 diabetes? *Drug Ther Bull* 2010;48:50-3.
9. Pratley RE, Nauck M, Baily T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26 week, randomised, parallel-group, open label trial. *Lancet* 2010;375:1447-56.
10. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2.
11. The ACCORD Study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.

12. Brett SA. Retinopathy in the ACCORD trial. J Watch Gen Med July 13, 2010. Comment on: The ACCORD study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44.
13. Ismail-Beigi, Craven T, Banerji M, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30.
14. Brett AS. Microvascular outcomes in the ACCORD trial. J Watch Gen Med July 13, 2010. Comment on: Ismail-Beigi, Craven T, Banerji M, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-30.
15. Bailey C, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized; double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010;375:2223-33.
16. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, for the TINSAL-T2D Study Team. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Ann Int Med 2010;152:346-57.

Aanpak van type 2-diabetes: update 2009

Zoekdatum tot 1 oktober 2009

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

Uit een prospectieve studie bij ouderen bleken fysieke activiteit, gezonde voeding, niet roken, matig alcoholgebruik en afwezigheid van obesitas geassocieerd aan een veel lagere incidentie van diabetes in de volgende 10 jaar^a.

- a. Prospectieve studie bij 4.883 personen uit de Cardiovascular Health Study; gemiddelde leeftijd bij aanvang 73 jaar, follow-up gedurende 10 jaar. Voldoende fysieke activiteit, gezonde voeding, niet roken, matig alcoholgebruik en afwezigheid van obesitas bleken geassocieerd aan een lagere incidentie van diabetes. Patiënten die voor deze 5 factoren tot de laagrisicogroep behoorden, hadden een 82% lagere incidentie van diabetes¹.

Is er nieuwe evidentie over de preventie van type 2-diabetes?

In een aantal studies werd eerder de werkzaamheid van sommige orale antidiabetica (metformine, fenformine, acarbose, glipizide, flumamine) in de preventie van diabetes aangetoond. In een recente studie bleek **voglibose**, een α -glucosidase-inhibitor ook werkzaam in de preventie van type 2-diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie. Of het gevonden effect werkelijk preventief is of gewoon een gevolg van het hypoglykemiërend effect van deze geneesmiddelen, blijft onduidelijk^a.

- a. Dubbelblinde RCT met 1.780 Japanse personen met gestoorde glucosetolerantie. Alle patiënten kregen dieet en oefentherapie en werden bijkomend gerandomiseerd naar voglibose 0,2 mg driemaal daags of naar placebo. De behandeling moest voortgezet worden tot de patiënt type 2-diabetes ontwikkelde of terugkeerde naar normoglykemie, of gedurende minstens 3 jaar. De studie werd vroegtijdig stopgezet omdat na 48 weken in de actief behandelde groep significant meer normoglykemie (59 vs. 46%) en minder type 2-diabetes (9,4 vs. 3,6%) werd vastgesteld².

Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

Bij patiënten met overgewicht en recent gediagnosticeerde type 2-diabetes leidt een mediterraan **dieet** vergeleken met een dieet met een laag vetgehalte tot een betere glykemische controle (verschil in HbA1c 0,4%) en minder nood aan antidiabetica^a. Diëten met een lage glykemische index (d.w.z. met veel complexe suikers zoals fruit, groenten of volle granen) of lading (lage glykemische index plus lage totale hoeveelheid suikers) leiden tot een iets betere controle van het HbA1c dan diëten met hogere glykemische index^b of lading of een dieet rijk aan volle granen^c (verschil in HbA1c 0,3-0,5%).

- a. RCT met 215 patiënten met overgewicht en recente diagnose van type 2-diabetes. Patiënten werden nog niet eerder behandeld met antidiabetische middelen en hadden een HbA1c <11%. Mediterraan dieet (minder dan 50% van de calorie-inname afkomstig van koolhydraten) werd vergeleken met een dieet met een laag vetgehalte; de caloriebeperking was dezelfde in beide diëten. Hypoglykemiërende behandeling werd opgestart indien HbA1c >7% ondanks dieet. Na 4 jaar hadden significant minder patiënten in de groep behandeld met mediterraan dieet nood aan antidiabetische middelen vergeleken met de patiënten behandeld met dieet met laag vetgehalte (44 vs. 70%).

- Gewichtsverlies en BMI waren niet significant verschillend; de afname van het HbA1c was significant groter in de groep behandeld met mediterraan dieet (0,4% verschil)³.
- b. Meta-analyse van 11 RCT's met in totaal 402 patiënten met type 1- of type 2-diabetes. Dieet met lage glykemische index of lage glykemische lading werd vergeleken met dieet met een hogere glykemische index of lading. Diëten met een lage glykemische index of lading leidden tot een betere controle van het HbA1c dan diëten met hogere glykemische index of lading (verschil -0,5%; 95% BI -0,81 tot -0,20). De studies rapporteerden geen harde eindpunten⁴.
 - c. RCT met 210 patiënten met type 2-diabetes die behandeld worden met orale antidiabetica. Een dieet met lage glykemische index werd vergeleken met een vezelrijk dieet gedurende 6 maanden. Dieet met een lage glykemische index leidde tot een betere controle van het HbA1c (verschil -0,33%; 95% BI -0,48 tot -0,17). Er was geen verschil wat betreft lichaamsgewicht⁵.

Is er nieuwe evidentie over medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

Toevoeging van **metformine** aan insuline bij patiënten met type 2-diabetes gaf in een gerandomiseerd onderzoek na meer dan 4 jaar tegenstrijdige gegevens: men zag geen verschil in het primair eindpunt (samengesteld eindpunt "macrovasculaire complicaties") maar er was een gunstig effect op een aantal secundaire eindpunten: macrovasculaire incidenten, lichaamsgewicht, glykemische controle en insulinebehoefte. De combinatie bleek geen invloed te hebben op de microvasculaire eindpunten^a.

- a. Placebo-gecontroleerde RCT met 390 obese patiënten met type 2-diabetes met suboptimale glykemiecontrole ondanks behandeling met insuline: HbA1c 7,9% bij aanvang van de studie. Patiënten werden gerandomiseerd over bijkomende behandeling met metformine of placebo gedurende 4,3 jaar. Primaire uitkomst was samengesteld uit micro- en macrovasculaire eindpunten. Er was geen significant verschil tussen beide groepen wat betreft het primair eindpunt. De combinatie was wel significant beter wat betreft het secundaire composiet macrovasculair eindpunt (18 vs. 15%; HR= 0,61; 95% BI 0,40-0,94), gewichtstoename (3 kg verschil), glykemische controle (verschil in HbA1c 0,4%) en de insulinebehoefte. Er was geen significant verschil voor het samengestelde microvasculair eindpunt⁶.

Een recente meta-analyse bundelt de studies met orale antidiabetica waarin cardiovasculaire eindpunten gerapporteerd worden. Vergeleken met andere orale antidiabetica of placebo, wordt voor metformine een cardiovasculair beschermend effect gevonden: odds-verhouding 0,74 (95%-betrouwbaarheidsinterval 0,62-0,89) voor cardiovasculaire mortaliteit, zonder significante verschillen voor totale mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit. Voor de hypoglykemiërende sulfamiden, de gliniden en pioglitazon werden geen verschillen gevonden vergeleken met andere orale antidiabetica of placebo; rosiglitazon is mogelijk slechter op cardiovasculair vlak, maar het gaat hier enkel om een trend^a.

- a. Meta-analyse van 40 RCT's met orale antidiabetica waarin cardiovasculaire uitkomsten gerapporteerd worden; slechts in 8 studies betreft het hier een primair of secundair eindpunt. De oudere hypoglykemiërende sulfamiden en acarbose worden uitgesloten. Enkel voor metformine (7 studies met 11.986 patiënten) wordt een beschermend effect gevonden wat betreft cardiovasculaire mortaliteit (OR= 0,74; 95% BI 0,62-0,89) vergeleken met placebo of andere orale antidiabetica, maar niet op totale mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit. Noch voor de hypoglykemiërende sulfamiden, de gliniden of pioglitazon werden verschillen gevonden met andere orale antidiabetica of placebo wat betreft harde eindpunten. Rosiglitazon was het enige middel met een trend tot verhoogd risico van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en totale mortaliteit, maar het verschil was niet significant^{7,8}.

De in 2008 verschenen ACCORD- en ADVANCE studies leverden geen argumenten voor het streven naar een HbA1c-gehalte lager dan 7% bij patiënten met reeds lang bestaande type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico. De recent verschenen VADT-studie vergeleek intensieve controle van de glykemie (HbA1c<6%) met standaardcontrole (HbA1c<9%) bij bejaarde militaire veteranen met reeds lang bestaande type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico. Na gemiddeld 5,6 jaar werden geen significante verschillen gevonden voor macro- en microvasculaire eindpunten en mortaliteit^a.

- a. RCT met 1.791 militaire veteranen met reeds lang bestaande type 2-diabetes (11,5 jaar), suboptimale glykemische controle (HbA1c bij aanvang 9,4%) en verhoogd cardiovasculair risico. Intensieve controle van de glykemie (HbA1c<6%) werd vergeleken met standaardcontrole. (HbA1c<9%). In beide groepen werden obese patiënten behandeld met metformine plus rosiglitazon, plus zonodig insuline. Niet-obese patiënten in beide groepen werden behandeld met glimepiride plus rosiglitazon, plus zo nodig insuline. Primaire uitkomst was een samengesteld macrovasculair eindpunt. Na 5,6 jaar behandeling werden noch voor het primair eindpunt, noch voor cardiovasculaire en totale mortaliteit significante verschillen gevonden tussen beide groepen. Evenmin was er een verschil voor de microvasculaire eindpunten. In de intensief behandelde groep traden significant meer hypoglykemische episodes op⁹.

Twee recente meta-analyses waarin de beschikbare studies over het effect van intensieve controle van de glykemie op cardiovasculaire uitkomsten werden gebundeld, bevestigen dat strikte regeling van de glykemie minder cardiovasculaire winst geeft dan algemeen werd verwacht. Deze meta-analyses poolen de resultaten van de ACCORD-, ADVANCE- en VADT studies samen met de UKPDS-studies^{10,11}. Een van beide meta-analyses includeert bovendien de PROactive studie over pioglitazon¹¹. Beide meta-analyses vonden een significant voordeel van intensieve controle op het aantal niet-fatale myocardinfarcten (odds-verhouding 0,83; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,75-0,93). Voor het aantal cerebrovasculaire accidenten vinden beide meta-analyses geen significant verschil. Een van de meta-analyses rapporteert ook het aantal coronaire incidenten en de totale mortaliteit, en vindt geen verschil voor beide eindpunten¹¹. De andere meta-analyse vindt geen verschil in het aantal fatale infarcten¹⁰. Intensieve controle leidde volgens beide analyses tot een hogere incidentie van ernstige hypoglykemiën.

Het incretinomimeticum **liraglutide** (Victoza®) is sinds 2009 Europees geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in combinatie met metformine en/of een hypoglykemiërend sulfamide en/of een glitazon. Het middel is momenteel niet beschikbaar in België. Liraglutide wordt eenmaal daags subcutaan toegediend. In een recente RCT bleek liraglutide plus metformine en/of hypoglykemiërende sulfamiden marginaal beter dan exenatide plus metformine en/of hypoglykemiërende sulfamiden m.b.t. glykemische controle^a. In een andere studie werd liraglutide in monotherapie vergeleken met glimepiride in monotherapie bij patiënten met recent vastgestelde type 2-diabetes. Liraglutide leidde tot een betere glykemische controle en een daling van het lichaamsgewicht^b. Liraglutide is niet geregistreerd voor behandeling in monotherapie. Liraglutide werd niet onderzocht in langetermijnstudies met harde eindpunten.

- a. Open-label RCT met 464 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks behandeling met maximale doses metformine en/of hypoglykemiërende sulfamiden. Het HbA1c bedroeg bij aanvang van de studie gemiddeld 8,2%. Toevoeging van liraglutide 1,8 mg/d werd vergeleken met toevoeging van exenatide 2x 10 µg/d. Na 26 weken was de daling van het HbA1c statistisch significant groter in de liraglutidegroep: verschil 0,3%¹².
- b. Dubbelblinde RCT met 746 patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes. Het HbA1c bedroeg bij aanvang van de studie gemiddeld 8,3%. Monotherapie met liraglutide

1,2 of 1,8 mg werd vergeleken met monotherapie met glimepiride. Na 52 weken behandeling was het HbA1c significant meer gedaald met beide doses liraglutide (respectievelijk 0,84 en 1,14% voor de 1,2 en 1,8 mg-dosis) dan met glimepiride (0,51%). Patiënten behandeld met liraglutide verloren 2-3 kg lichaamsgewicht, dezen behandeld met glimepiride werden 1-2 kg zwaarder. Nausea trad vaker op in de glimepiridegroep¹³.

De geregistreerde posologie van **exenatide**, een incretinomimeticum, is 10 à 20 µg p.d. in 2 injecties. In een recente studie bleek exenatide met vertraagde vrijstelling 2 mg 1 maal per week iets werkzamer dan dagelijkse behandeling met 2x10 µg m.b.t. de glykemische controle (verschil in HbA1c 0,4%). Er waren geen significante verschillen in lichaamsgewicht en in de incidentie van hypoglykemie^a. Exenatide met vertraagde vrijstelling is niet beschikbaar.

- a. Open-label RCT met 303 patiënten met type 2-diabetes, het merendeel behandeld met orale antidiabetica in mono- of combinatietherapie. Het HbA1c bedroeg bij aanvang van de studie gemiddeld 8,3%. Toevoeging van exenatide 2x10 µg daags werd vergeleken met toevoeging van een langwerkend exenatidepreparaat in een eenmalige dosis van 2 mg per week. Na 30 weken behandeling werd met het depotpreparaat een iets betere glykemische controle bereikt (verschil in HbA1c 0,4%). Er waren geen significante verschillen in lichaamsgewicht en in de incidentie van hypoglykemie¹⁴.

Het hypoglykemiërend effect van de glitazonen berust op de vermindering van de insulineresistentie door inwerken op de PPAR-γ-receptoren ter hoogte van de vetcellen, de spieren en de lever. Momenteel zijn nieuwe middelen in ontwikkeling, die zowel op de PPAR-α als de PPAR-γ-receptoren inwerken. Zo bleek **aleglitazar** in een fase-II studie met een duur van 16 weken werkzaam en veilig. Verder onderzoek is nodig, zeker naar veiligheid op lange termijn¹⁵.

Is er nieuwe evidentie over de preventie van cardiovasculair en renaal lijden?

Uit eerder, beperkt onderzoek is gebleken dat een **intensieve, multifactoriële aanpak** van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden, de cardiovasculaire risicofactoren sterk kan doen afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Dit wordt bevestigd in een studie in de huisartspraktijk bij patiënten met recent gediagnosticeerde type-2 diabetes^a.

- a. RCT in Nederlandse huisartspraktijken met in totaal 498 patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes. Conventionele behandeling werd vergeleken met intensieve behandeling bestaande uit aanpassing van de leefstijl in combinatie met strikte glykemie-, bloeddruk- en lipidenregeling. Na een follow-up van 1 jaar zag men voor de interventiegroep een significante daling van de HbA1c-waarden (-1,1 vs. -0,9%), de bloeddruk (-33 vs. -19 mm Hg) en de BMI (-1,4 vs +0,2 kg/m²) in combinatie met een verbetering van het lipidenprofiel^{16,17}.

De toediening van **acetylsalicylzuur** in de **primaire preventie** bij diabetici is momenteel onderwerp van discussie. De aanbevelingen berustten tot hier toe vooral op de extrapolatie van gegevens uit andere risicogroepen. Recente gegevens uit 2 RCT's die specifiek uitgevoerd werden bij type 2-diabetici, suggereren dat lage doses acetylsalicylzuur in primaire preventie het cardiovasculaire risico bij deze patiënten niet verminderen^{a,b,21}. Beide studies werden opgenomen in een meta-analyse met in totaal ruim 10.000 patiënten met diabetes zonder voorafbestaand cardiovasculair lijden. In deze meta-analyse kon evenmin een effect worden vastgesteld van acetylsalicylzuur m.b.t. het aantal majeure cardiovasculaire incidenten en de totale en cardiale mortaliteit^c. In afwachting van de resultaten van

twee grote lopende studies, is er dus nog steeds geen bewijs voor het routinematig voorschrijven van laaggedoseerd acetylsalicylzuur aan alle patiënten met type 2-diabetes.

- a. Dubbelblinde RCT met 1.276 patiënten met type 1- of type 2-diabetes, met asymptomatisch perifeer arterieel lijden (POPADAD-studie). Acetylsalicylzuur 100 mg/d werd vergeleken met placebo; gemiddelde follow-up 6,5 jaar. Voor geen van beide primaire eindpunten, nl. cardiovasculaire mortaliteit en het totaal van cardiovasculaire incidenten, werden significante verschillen gevonden tussen beide groepen. Er was geen verschil in de frequentie van ongewenste effecten¹⁸.
- b. Open-label RCT met 2.539 Japanse patiënten met type 2-diabetes zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden (JPAD-studie). Patiënten werden al dan niet behandeld met acetylsalicylzuur 81-100 mg/d; gemiddelde follow-up 4,4 jaar. Voor het primair eindpunt, nl. het totaal van cardiovasculaire incidenten en voor de totale mortaliteit werden geen significante verschillen gevonden tussen de patiënten die acetylsalicylzuur kregen en de patiënten zonder. Het aantal bloedingen lag hoger in de aspirinegroep¹⁹.
- c. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 10.117 patiënten met diabetes en zonder voorafbestaand cardiovasculair lijden. Vier studies onderzoeken laaggedoseerd acetylsalicylzuur (81-100 mg/d), twee oudere studies onderzoeken hooggedoseerd acetylsalicylzuur 325 mg/2 dagen tot 650 mg/d. Follow-up 4,4-10 jaar. Vergeleken met placebo of geen behandeling, wordt met acetylsalicylzuur geen lagere incidentie gevonden van majeure cardiovasculaire incidenten, cardiovasculaire en totale mortaliteit²⁰.

Is er nieuwe evidentie over ongewenste effecten?

Het is bekend dat behandeling met glitazones leidt tot een hoger risico van fracturen. Dit werd bevestigd in een recente meta-analyse van studies met een duur van 1 tot 4 jaar. Bij vrouwen werd een verdubbeling van het fractuurrisico vastgesteld; bij mannen bleek er geen effect op het risico van fracturen^a.

- a. Meta-analyse van 10 RCT's met in totaal 13.715 personen; studieduur 1-4 jaar. Uit de RCT's bleek dat behandeling met pioglitazon of rosiglitazon geassocieerd was met een significante toename van het fractuurrisico (OR= 1,45; 95% BI 1,18-1,79). Bij subgroepanalyse werd dit enkel vastgesteld bij de vrouwen; bij de mannen werd geen verhoogd fractuurrisico gevonden^{22,23}.

Referenties

1. Mozaffarian D, Kamineni A, Carnethon M, et al. Lifestyle risk factors and new-onset diabetes mellitus in older adults. *Arch Int Med* 2009;169:798-807.
2. Kawamori R, Takima N, Iwamoto Y, et al. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607-14.
3. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2009;151:306-14.
4. Thomas D, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD005105. DOI: 10.1002/14651858.CD005105.pub2.
5. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al. Effect of a low glycemic diet or a high cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742-53.

6. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2009;169:616-25.
7. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Int Med* 2008;168:2070-80.
8. Chevalier P. Orale antidiabetica en cardiovasculaire accidenten. *Minerva* 2009;8:72. Comment on: Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. *Arch Int Med* 2008;168:2070-80.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
10. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2009;151:394-403.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
12. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
13. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. for the LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
14. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomized, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372:1240-50.
15. Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009;374:126-35.
16. Elley CR, Kenealy T. Intensive primary care treatment reduced cardiovascular risk factors in screen-detected type 2 diabetes. *Evid Based Med* 2009;14:108. Comment on: Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, et al. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1 year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43-8.
17. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, et al. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1 year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43-8.
18. Belch J, MacCuish A, Cobbe S, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1030-4.
19. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;300:2134-41.

20. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.

21. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Antitrombotische behandeling: enkele recente publicaties. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:10-14.

22. Brett SA. Rosiglitazon, pioglitazone, and fractures: a meta-analysis. *Journal Watch General medicine* January 27, 2009. Comment on: Loke YK, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.

23. Loke YK, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.

Aanpak van type 2-diabetes: update 2008

Zoekdatum tot 1 oktober 2008

Zijn er nieuwe epidemiologische gegevens?

De auteurs van een recente Cochrane-review besluiten dat er onvoldoende evidentie is omtrent de invloed van een dieet rijk aan volkorenproducten en voedingsvezels op het ontstaan van type 2-diabetes¹. Uit cohortonderzoek blijkt dat het intensief volgen van een mediterraan dieet zou leiden tot een lager risico van het ontwikkelen van type 2-diabetes². Een dergelijke associatie werd ook vastgesteld voor een hogere inname van groenten en fruit³.

Zijn er nieuwe gegevens omtrent de streefwaarden van de glucoseregeling?

Bij patiënten met type 2-diabetes die niet met insuline behandeld worden, blijkt regelmatige zelfcontrole van de glykemie geen voordeel te bieden^a.

- a. Twee RCT's bij patiënten met type 2-diabetes die behandeld worden met orale antidiabetica en/of dieet. Studieduur 12 maanden. Regelmatige zelfcontrole van de glykemie leidt niet tot een betere controle van het HbA_{1c} of het lichaamsgewicht en evenmin tot een verlaagde incidentie van hypoglykemie^{4,5}. In één van beide studies bleek zelfcontrole geassocieerd te zijn aan een hogere depressiescore⁵.

De ACCORD-studie⁶ en de ADVANCE-studie⁷ werden uitgebreid besproken in de Folia Pharmacotherapeutica van oktober 2008. Deze studies leveren geen overtuigende argumenten voor het streven naar een HbA_{1c}-gehalte lager dan de 7%-waarde bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico. Hieruit moeten we besluiten dat niet elke daling van het HbA_{1c} gepaard gaat met een daling van de morbiditeit.

Recent kwamen gegevens beschikbaar uit observationele follow-up van patiënten die 10 jaar na het einde van de originele gerandomiseerde UKPDS-studies nog leefden. De groep met oorspronkelijk een intensieve controle van de glykemie had 10 jaar na het beëindigen van de studie nog steeds winst op micro- en macrovasculair vlak^a.

- a. In de originele UKPDS-studie werden patiënten met recent gediagnosticeerde type 2-diabetes gerandomiseerd naar conventionele behandeling (dieet) of intensieve behandeling (sulfamiden of insuline bij niet-obesen; metformine bij obesen). Deze publicatie betreft observationele gegevens uit 10 jaar follow-up na het einde van de interventiestudie. Zowel in de sulfamide/insulinegroepen als in de metforminegroep wordt een voordeel van intensieve behandeling gevonden voor het totaal van diabetesgerelateerde eindpunten en de totale en diabetesgerelateerde mortaliteit¹³.

Is er nieuwe evidentie over de niet-medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes?

Bij obese patiënten met een recente diagnose van type 2-diabetes bleek de combinatie van een maagband plus conventionele behandeling te leiden tot verbetering van de glykemische controle, vergeleken met conventionele antidiabetische behandeling⁸.

Een intensieve leefstijlinterventie, gebaseerd op dieet en lichaamsbeweging, intensief begeleid door een multidisciplinair team, leidt tot een verbetering van het HbA_{1c} en tot gewichtsdeling. Ook op intermediaire cardiovasculaire eindpunten werd een significant effect vastgesteld^a. Uit opvolging op langere termijn zal moeten blijken of deze gegevens zich vertalen in een daling in cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- a. Interim analyse na 1 jaar van een RCT (AHEAD-trial met geplande studieduur van 11,5 jaar): 5.145 patiënten met type 2-diabetes en overgewicht of obesitas. Intensieve leefstijlinterventie met dieet, lichaamsbeweging, diabeteseducatie, zo nodig orlistat en gedragstherapie, dit alles intensief begeleid door een multidisciplinair team plus conventionele begeleiding door de huisarts werd vergeleken met conventionele begeleiding door de huisarts alleen. Na 1 jaar waren lichaamsgewicht, HbA_{1c}, bloeddruk en gebruik van antidiabetische en antihypertensieve middelen significant lager in de intensief behandelde groep⁹.

Is er nieuwe evidentie over de medicamenteuze behandeling?

Colesevelam

Bijkomende behandeling met de anionenuitwisselaar colesevelam kan leiden tot een beperkte extra daling van het HbA_{1c} bij patiënten met onvoldoende glykemische controle¹⁰. Het middel is niet in België beschikbaar.

Insuline

Uit een studie uitgevoerd bij Chinese patiënten met een recente diagnose van type 2-diabetes blijkt dat initiële, intensieve aanpak met insuline gedurende korte tijd kan leiden tot een verlengde remissie naar normoglykemie^a. Deze studie vertoont een aantal methodologische tekortkomingen en werd bovendien uitgevoerd bij een Chinese, niet-obese populatie. Verdere studies bij diverse populaties zijn nodig om deze aanpak te kunnen beoordelen.

- a. RCT met 382 Chinese, vnl. niet-obese patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes. Patiënten werden intensief behandeld met orale antidiabetica of insuline tot gedurende 2 weken normoglykemie bereikt werd. Hierna werd de medicamenteuze behandeling gestopt en gebeurde de verdere begeleiding met dieet en oefening. Bij evaluatie na 1 jaar bleken significant meer patiënten uit de insulinegroep in remissie¹¹.

De superioriteit van een bepaald insulineschema staat niet vast en moet telkens aangepast worden aan de praktische situatie van de patiënt. Uit een recente studie blijkt dat een minder intensief schema met langwerkend insuline 1 maal daags even werkzaam is ("non-inferior") als intensieve behandeling met 2 preprandiale insuline-injecties. In de groep met het minder intensief schema traden minder hypoglykemieën op en was er een grotere patiënttevredenheid^a.

- a. RCT met 415 patiënten met onvoldoende glykemische controle met orale antidiabetica. Patiënten werden bijkomend behandeld met insuline glargine 1 maal daags of insuline lispro 2 maal daags. Na 44 weken was er een significant verschil tussen beide groepen m.b.t. daling van het HbA_{1c} ¹².

Incretinomimetica

Behandeling met exenatide kan mogelijk leiden tot acute pancreatitis. Patiënten die behandeld worden met exenatide wordt aangeraden dringend medische hulp te zoeken indien ernstige buikpijn, al dan niet gepaard met braken, optreedt. Exenatide dient gestopt te worden indien pancreatitis vermoed wordt¹⁴⁻¹⁶.

Is er nieuwe evidentie over de preventie van cardiovasculair en renaal lijden?

Recent kwamen gegevens beschikbaar uit observationele follow-up van patiënten die 10 jaar na de originele gerandomiseerde UKPDS-studies nog leefden. Strikte regeling van de bloeddruk bleek enkel werkzaam in de preventie van micro- en macrovasculair lijden als deze regeling volgehouden werd, gedurende de 10 jaar na het beëindigen van de interventie^a.

- a. Mediaan 8 jaar follow-up van 884 patiënten uit de originele UKPDS-RCT (UKPDS 38): strikte bloeddrukcontrole (<150/85 mm Hg) met captopril of atenolol werd vergeleken met minder strikte bloeddrukcontrole. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen mbt. alle diabetesgerelateerde eindpunten, diabetesgerelateerde en totale mortaliteit, AMI, CVA en microvasculair lijden¹⁷.

In een hoogrisicopopulatie van patiënten met diabetes (alle types) en eindorgaanschade bleek telmisartan niet werkzaam in de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit^a.

- a. TRANSCEND studie: RCT met 5.926 patiënten, waarvan 2.018 (35,7%) met diabetes (alle types) en eindorgaanschade. Telmisartan werd vergeleken met placebo gedurende gemiddeld 56 maanden. De primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt: cardiovasculaire mortaliteit, AMI, CVA of hospitalisatie voor hartfalen. Noch in de totale studiepopulatie, noch in de subgroep met diabetes (vooraf geplande subgroepanalyse) bleek een effect van telmisartan op het primaire eindpunt. Er werd wel een significant effect gevonden op een secundair composiet eindpunt van CV mortaliteit, AMI en CVA in de totale groep, maar niet in de subgroep met diabetes¹⁸.

In de ONTARGET-studie werden afzonderlijke resultaten gerapporteerd van de subgroep patiënten met diabetes (38% van de totale studiepopulatie van 25.620 patiënten). Bij patiënten met diabetes (alle types) en eindorgaanschade bleken ramipril, telmisartan of de combinatie van beide niet significant te verschillen met betrekking tot macrovasculaire morbiditeit of mortaliteit ^a. Bij diabetici met beginnende nefropathie werden evenmin significante verschillen gevonden tussen de 3 groepen met betrekking tot harde eindpunten gerelateerd aan progressie van het nierlijden ^b.

- a. Dubbelblinde RCT met in totaal 25.620 patiënten met vasculair lijden of met diabetes met eindorgaanschade, waarvan 38% diabetici (type niet vermeld). Patiënten werden gerandomiseerd naar ramipril 10 mg/d of telmisartan 80 mg/d of combinatiebehandeling gedurende mediaan 56 maanden. Het primair eindpunt bestond uit een composiet van cardiovasculaire mortaliteit, AMI, CVA of hospitalisatie omwille van hartfalen. Specifiek bij de patiënten met diabetes werden geen significante verschillen gevonden tussen telmisartan, ramipril en de combinatie van beide m.b.t. het primaire eindpunt. In de totale studiepopulatie bleek combinatiebehandeling gepaard te gaan met meer ongewenste effecten¹⁹.
- b. Bijkomende analyse van de hierboven beschreven ONTARGET-studie. Het primair eindpunt was een composiet van nood aan dialyse, verdubbelen van het serumcreatinine en mortaliteit. In de totale studiepopulatie werden geen significante verschillen gevonden tussen telmisartan en ramipril m.b.t. het primaire eindpunt; de combinatiegroep scoorde significant slechter. In de subgroep met diabetes of de subgroep met beginnende nefropathie werden voor het primair eindpunt geen significante verschillen gevonden tussen de drie groepen²⁰.

Aliskiren

Aliskiren is een directe renine-inhibitor, beschikbaar in België sinds april 2008. In de AVOID-studie bleek de associatie van aliskiren en losartan werkzamer dan losartan

alleen in het tegengaan van deterioratie van nierlijden bij type 2-diabetici met hypertensie en beginnende nefropathie^a. Bij afwezigheid van studies op langere termijn met harde eindpunten, is het momenteel niet duidelijk of aliskiren een meerwaarde biedt boven ACE-inhibitoren of sartanen in de preventie van gevorderde nefropathie of cardiovasculaire incidenten. De uitkomsten van deze studie kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar diabetici met gevorderd nierlijden. In België is momenteel de gelijktijdige vergoeding van de specialiteit Rasilez® (aliskiren) en specialiteiten die een sartaan bevatten niet toegestaan (situatie mei 2009).

- a. Dubbelblinde RCT met 599 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en beginnende nefropathie. Losartan plus aliskiren werd vergeleken met losartan in monotherapie. Primaire uitkomst was de reductie in de urinaire albumine-creatinine ratio. Na 6 maanden trad in de combinatiegroep een reductie van 20% op voor het primair eindpunt (95% BI: 9 - 30) versus geen verandering in de groep die monotherapie kreeg. Er waren geen significante verschillen qua bloeddrukregeling tussen beide groepen²¹.

Statines

De boodschap van de Transparantiefiche, dat een behandeling met statines moet overwogen worden bij alle diabetici met een voldoende hoog risico van cardiovasculaire incidenten, wordt bevestigd door een recente meta-analyse^a.

- a. Meta-analyse van 14 RCT's met in totaal 18.686 patiënten met diabetes, vnl. type 2 en 71.370 controlepersonen zonder diabetes; gemiddelde studieduur 4,3 jaar. De daling in totale en vasculaire mortaliteit en in CV morbiditeit per mmol/L daling LDL-cholesterol is vergelijkbaar bij diabetici en niet-diabetici. De absolute winst van behandeling met statines is groter in geval van initiële cardiovasculaire pathologie^{22,23}.

Fibraten

De FIELD-studie die in 2005 gepubliceerd werd kon geen significant effect vaststellen op het aantal coronaire incidenten van 5 jaar behandeling met fenofibraat. Uit een bijkomende analyse van deze studie blijkt fenofibraat de nood aan laserbehandeling voor retinopathie te verlagen. Het is niet duidelijk of behandeling met fenofibraat ook de incidentie van gezichtsverlies verlaagt²⁴.

Multifactoriële interventie

Uit de Steno-studie was eerder al gebleken dat in vergelijking met conventionele behandeling, een zeer intensieve, multifactoriële aanpak bij patiënten met type 2-diabetes en microalbuminurie het risico van cardiovasculair lijden met de helft kan doen afnemen. Uit een opvolging van deze studie gedurende extra 5,5 jaar, blijkt dat het beschermend effect van dergelijke multifactoriële aanpak aanhoudt. Een gunstig effect op macro- en microvasculair lijden en een gedaalde mortaliteit werden vastgesteld^a. Deze resultaten, bij een geselecteerde populatie van diabetici met verhoogd cardiovasculair risico, kunnen echter niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de totale groep patiënten met type 2-diabetes.

- a. Observationele follow-up van 5,5 jaar extra van de Steno 2-studie. Deze studie was een RCT met 160 patiënten met type 2-diabetes en microalbuminurie. Conventionele behandeling werd vergeleken met intensieve behandeling bestaande uit aanpassing van de leefstijl in combinatie met strikte glykemie-, bloeddruk-, lipiden- en nierfunctieregeling. Alle patiënten uit de interventiegroep kregen additioneel acetylsalicylzuur voor secundaire preventie. Gemiddelde behandelingsduur 7,8 jaar. Na 13,3 jaar blijken de totale en cardiovasculaire mortaliteit, het aantal cardiovasculaire incidenten en microvasculaire complicaties significant lager in de intensief behandelde groep^{25,26}.

Recente standpunten rond het gebruik van rosiglitazon werden geformuleerd in een 'Goed om te weten'-bericht van het BCFI op 7 november 2008: volgens een recent

advies van de wetenschappelijke Europese en Amerikaanse diabetesverenigingen heeft rosiglitazon geen plaats meer in de aanpak van type-2 diabetes.

In 2005 werden de resultaten van de PROactive Study gepubliceerd²⁷. In deze studie bleek pioglitazon niet werkzaam op het primaire samengesteld cardiovasculair eindpunt. Recent verscheen een zogenaamde 'heranalyse' van deze studie, waarbij de auteurs stelden dat pioglitazon werkzaam is op een aantal achteraf gedefinieerde (post hoc) samengestelde cardiovasculaire eindpunten. Op geen enkel afzonderlijk eindpunt kon significantie worden vastgesteld²⁸. Uit de resultaten van dergelijke analyse met twijfelachtige methodologie, kunnen geen besluiten getrokken worden²⁹.

Referenties

1. Priebe MG, van Binsbergen JJ, de Vos R, Vonk RJ. Whole grain foods for the prevention of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD006061. DOI: 10.1002/14651858.CD006061.pub2.
2. Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2007;336:1348-51.
3. Harding A-H, Wareham NJ, Bibgham SA, et al. Plasma vitamin C level, fruit and vegetable consumption and the risk of new-onset type 2 diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2008;168:1493-9.
4. Waldron-Lynch F, Dinneen S. Self-monitoring of blood glucose did not improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes not treated with insulin. *Evid Based Med* 2008;13:7. Comment on: Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring on blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;337:132-9.
5. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, et al. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174-7.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
8. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2008;299:316-23.
9. Padwal R. An intensive lifestyle intervention reduced weight and cardiovascular disease risk factors in obese participants with type 2 diabetes at 1 year in an interim analysis. *Evid Based Med* 2007;12:180. Comment on: Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374-83.
10. Goldberg RB, Fonseca VA, Truitt KE, Jones MR. Efficacy and safety of colesevelam in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control receiving insulin-based therapy. *Arch Int Med* 2008;168:1531-40.

11. Weng J, Li Y, Wu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.
12. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-84.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS 81). *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
14. Anonymous. Exénatide: pancréatites. *La Revue Prescrire* 2007;27:907.
15. Anonymous. Pankreatitis unter Antideanetikum exenatide (Byetta). *Arznei-Telegramm* 2007;38:106.
16. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals. Exenatide marked as Byetta). October 2007-update august 2008. www.fda.gov
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
18. TRANSCEND Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
20. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
21. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. for the AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
22. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy en 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
23. Chevalier P. Statines en diabetes (n)iets nieuws? *Minerva* 2008;7:42-3. Comment on: Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy en 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
24. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687-97.
25. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
26. Wens J. Invloed van een multifactoriële interventie op mortaliteit bij type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7:106. Comment on: Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.

27. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
28. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008;155:712-7.
29. MeReC Rapid Review. Effects of pioglitazone on major cardiovascular adverse events in high risk patients with type 2 diabetes. 19 september 2008.

Aanpak van type 2-diabetes

Januari 2008

Inhoud

Kernboodschappen	
Samenvatting en conclusies	2
1. Definitie en epidemiologie	4
2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling	4
3. Welke zijn de relevante eindpunten – welke eindpunten worden in de studies gebruikt bij evaluatie van de behandeling?	5
4. Preventie van type 2-diabetes	5
5. Behandeling van type 2-diabetes	7
6. Strikte versus minder strikte glykemieregeling	22
7. Middelen met werking op het incretinesysteem	22
8. Preventie van cardiovasculair en renaal lijden	25
9. Het protocol van de UKPDS-studies	35
10. Ongewenste effecten, contra-indicaties en klinisch relevante interacties	36
11. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij type 2-diabetes	38
Referenties	40

Kernboodschappen

- Voor de preventie van type 2-diabetes zijn vooral leefstijlinterventies van belang. De combinatie van vermageren en lichaamsbeweging halveert de incidentie van diabetes.
- Een goede regeling van de glykemie is van belang, maar de controle van de andere cardiovasculaire risicofactoren is minstens even belangrijk.
- Metformine heeft bij obese patiënten een bewezen cardiovasculair beschermend effect en wordt daarom aangeraden als eerste keuze.
- We beschikken over zeer weinig objectieve gegevens voor het kiezen van de optimale combinatiebehandeling in geval van onvoldoende glykemische controle ondanks maximale doses metformine.
- De behandeling van type-2 diabetes is levenslang, gaat vaak gepaard met polyfarmacie en betreft een oudere populatie. Om deze redenen moet speciaal rekening gehouden worden met ongewenste effecten en interacties van de gebruikte geneesmiddelen.

De Transparantiefiches zijn online raadpleegbaar op www.bcfi.be

Type 2-diabetes komt steeds meer voor, deels door de veroudering van de bevolking, deels door de toename van obesitas en sedentarisme. Ook de snellere opsporing en de lagere glykemiewaarden gehanteerd voor de diagnose, spelen een rol.

Veel patiënten hebben nauwelijks subjectieve klachten. Het doel van de behandeling is dus vooral de preventie van langetermijncomplicaties: hoofdzakelijk de macrovasculaire complicaties (infarct, CVA) maar ook de microvasculaire (retinopathie, nefropathie, nood aan amputatie, ...). Hierdoor is het noodzakelijk de behandeling niet te beperken tot enkel de regeling van de glykemie. Hoewel een strikte glykemieregeling bewezen heeft een aantal microvasculaire complicaties tegen te gaan, is de impact op macrovasculaire morbiditeit en mortaliteit beperkt. Het is van zeer groot belang ook de andere cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, sedentarisme, obesitas, hypertensie en lipidenstoornissen aan te pakken (zie p. 25).

Is preventie van type 2-diabetes mogelijk?

Het is uitgebreid bewezen dat dieet, fysieke activiteit, en de combinatie van beide, bij mensen met prediabetes tot een significante afname leiden van de incidentie van type 2-diabetes. De kans op het ontwikkelen van diabetes valt ongeveer op de helft. Recent bleek dat de interventies hieromtrent kunnen resulteren in blijvende veranderingen in leefstijl en in een gedaalde incidentie van type 2-diabetes tot verschillende jaren nadat de intensieve interventieperiode afgelopen is (zie p. 5). In een aantal studies werd de werkzaamheid van sommige orale antidiabetica (metformine, acarbose, glipizide, rosiglitazon) in de preventie van diabetes aangetoond. Of het gevonden effect werkelijk preventief is of gewoon een gevolg van het hypoglykemiërend effect van deze geneesmiddelen, staat ter discussie. De hypothese dat ACE-inhibitoren het ontwikkelen van type 2-diabetes kunnen tegengaan, werd recent tegengesproken in een grootschalige gecontroleerde studie bij personen met prediabetes (zie p. 6).

Wat is de plaats van niet-medicamenteuze maatregelen bij diabetespatiënten?

Vermageren en lichaamsbeweging hebben een bewezen gunstig effect op de glykemieregeling van diabetespatiënten; vezelrijke voeding en beperking van verzadigd vet zijn nuttig voor de lipidenregeling (zie p. 7). Voor de cardiovasculaire preventie blijft rookstop essentieel.

Wat is de werkzaamheid van orale antidiabetica in monotherapie?

Op basis van gegevens uit direct vergelijkend onderzoek, kan gesteld worden dat alle beschikbare orale antidiabetica even werkzaam zijn voor het regelen van de glykemie. Ze leiden alle tot een daling van het HbA_{1c} van ongeveer 1% in vergelijking met placebo of dieet (zie p. 8). Anderzijds hebben enkel metformine, sulfamiden en insuline in placebo-gecontroleerd onderzoek bewezen dat ze werkzaam zijn op harde eindpunten. Sulfamiden of insuline kunnen sommige microvasculaire complicaties (voornamelijk deze thv. het oog), maar niet de cardiovasculaire incidenten tegengaan. Metformine daarentegen, verlaagt de incidentie van macrovasculaire complicaties en de mortaliteit bij obese diabetici. Op basis van deze gegevens wordt in de meeste richtlijnen metformine aangeraden als startbehandeling bij alle patiënten (hoewel alleen obese patiënten metformine kregen in de UKPDS studies) (zie p. 8). Er zijn onvoldoende gegevens om te kunnen besluiten hoe de verschillende andere orale antidiabetica zich tot elkaar en tot metformine verhouden met betrekking tot cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en nierlijden. Op dit ogenblik zijn er geen argumenten om aan te nemen dat glitazones leiden tot een lagere cardiovasculaire morbiditeit (zie p. 10).

Welke zijn de belangrijke ongewenste effecten?

Sulfamiden, repaglinide, glitazones en insuline leiden tot een toename van het lichaamsgewicht van 1 tot 5 kg; metformine en acarbose hebben geen invloed op het gewicht. Mineure en majeure hypoglykemieën komen vaker voor met sulfamiden (voornamelijk glibenclamide) en repaglinide, dan met de andere orale antidiabetica (zie p. 8). De incidentie van de levensbedreigende melkzuuracidose bij behandeling met metformine is zeer laag indien rekening gehouden wordt met de contra-indicaties (zie p. 9). Er is bezorgdheid omtrent de hogere incidentie van hartfalen, mogelijk ook van myocardinfarct, bij gebruik van de glitazones (zie p. 9).

Welke combinaties van orale antidiabetica werden bestudeerd en met welke resultaten?

De combinatie van twee orale antidiabetica is werkzaamere dan monotherapie voor het regelen van de glykemie; het HbA_{1c} daalt met ongeveer 1% extra. Dit gaat meestal ten koste van een grotere incidentie van hypoglykemie. Het is niet bewezen dat een betere glykemiecontrole dankzij combinatiebehandeling zich vertaalt naar een verdere daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie p. 17).

Wanneer start men insuline en wat met de lopende orale behandeling?

Gebruikt als startbehandeling is de hypoglykemiërende werkzaamheid van insuline vergelijkbaar met die van de orale antidiabetica (zie p. 17). In de praktijk echter, wordt insuline meestal pas gestart bij falen van de perorale behandeling. Het is zinvol de orale behandeling ondertussen verder te zetten: combinatiebehandeling insuline-orale antidiabetica leidt tot een betere glykemieregeling en minder nood aan insuline dan behandeling met insuline alleen. Of meerdere toedieningen per dag betere langetermijnresultaten geven dan een eenmalige toediening daags, is bij type 2-diabetici niet bewezen (zie p. 17). Recent werden een aantal middelen geregistreerd die werken via incretines, darmhormonen die na inname van voeding vrijkomen in de darmwand en hypoglykemiërend werken. Enerzijds kan dit incretinesysteem gestimuleerd worden (incretinomimetica: exenatide en liraglutide); anderzijds kan de afbraak van het hormoon geïnhibeerd worden (DPP-4-antagonisten: sitagliptine en vildagliptine). Deze middelen zouden, in combinatie met orale antidiabetica, als alternatief voor insuline kunnen gebruikt worden bij patiënten met type 2-diabetes. Op dit moment zijn er nog geen langetermijngegevens over hun werkzaamheid en veiligheid (zie p. 23).

Behandelen van alle cardiovasculaire risicofactoren

Uit klinische studies is gebleken dat het strikt regelen van de glykemie bij patiënten met type 2-diabetes, slechts een beperkt beschermend effect heeft ten opzichte van cardiovasculair lijden. De aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren is minstens even belangrijk als de glykemieregeling. Onbehandelde hypertensie is geassocieerd met een hoge incidentie van cardiovasculaire incidenten en microvasculair lijden. Deze incidentie neemt nog toe in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals diabetische nefropathie. Een strikte controle van de bloeddruk is geassocieerd met een lagere incidentie van cardiovasculaire incidenten en met een lagere mortaliteit, vergeleken met minder strikte bloeddrukcontrole. De optimale streefwaarden bij diabetici zijn niet duidelijk. Een streefwaarde van 130/80 mm Hg (en 125/75 bij diabetici met nefropathie) wordt vaak gehanteerd in richtlijnen, maar is niet gebaseerd op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek (zie p. 28). Er zijn weinig argumenten voor de superioriteit van een bepaalde klasse (diuretica, ACE-inhibitoren, β -blokkers, sartanen). Hoewel in een aantal vergelijkende onderzoeken een voordeel van bepaalde klassen antihypertensiva werd vastgesteld, is het niet duidelijk of deze winst niet te wijten is aan een grotere bloeddrukdaling (zie p. 27). Bij patiënten met type 2-diabetes met een verhoogd cardiovasculair risico blijken statines werkzaam in de primaire en secundaire cardiovasculaire preventie. De meeste gegevens over diabetici zijn het resultaat van subgroepanalyse uit algemene studies omtrent cardiovasculaire preventie. Studies met uitsluitend type 2-diabetici tonen winst als deze patiënten ook andere cardiovasculaire risicofactoren hadden, maar geen winst als het om een laagrisicopopulatie gaat (zie p. 31).

Op basis van gegevens uit epidemiologisch onderzoek en omwille van het hoog cardiovasculair risico van diabetespatiënten, raden richtlijnen het gebruik van acetylsalicylzuur in anti-aggregerende dosis aan. De schaarse gegevens uit gecontroleerd onderzoek specifiek bij diabetici, tonen echter geen cardiovasculaire winst aan. Uitgebreidere studies hieromtrent zijn nodig (zie p. 33).

De meest hoopgevende resultaten komen nog steeds uit de STENO-studie (zie p. 34) waarin is gebleken dat een zeer intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij type 2-diabetespatiënten met microalbuminurie, het risico van cardiovasculair incidenten met de helft kan doen afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Zulke zeer intensieve interventies zijn in de dagelijkse praktijk niet eenvoudig te implementeren. Of dit haalbaar is bij hoogbejaarden of patiënten met allerlei co-morbiditeit is niet vanzelfsprekend. Toch moet zoveel mogelijk gestreefd worden naar een globale multidisciplinaire aanpak in samenwerking met de patiënt.

Dit is de versie van de TF waarbij alle studies en technische gegevens vermeld worden; via de post werd een korte versie verstuurd die ook beschikbaar is op de website als "Diabetes kort".

1. Definitie en epidemiologie

De term “diabetes mellitus” slaat op een aantal aandoeningen gekarakteriseerd door hyperglykemie. Men spreekt van hyperglykemie als de veneuze plasmaglucosewaarde hoger is dan 126 mg/dl bij nuchtere patiënten en hoger dan 200 mg/dl bij niet-nuchtere patiënten^{1,2,3}.

Diabetes mellitus type 1 ziet men voornamelijk bij jonge personen. Ten gevolge van een auto-immuundestructie van de β -cellen kan de pancreas geen of onvoldoende insuline aanmaken en zijn de patiënten genoodzaakt hun ganse leven exogeen insuline te gebruiken. Vandaar ook de vroeger vaak gebruikte terminologie “insulinedependente diabetes mellitus” (IDDM).

Diabetes mellitus type 2, vroeger ook wel ouderdomsdiabetes of niet-insulinedependente diabetes mellitus (NIDDM) genoemd, wordt gekenmerkt door een combinatie van onvoldoende insulinesecretie ten gevolge van een β -cel disfunctie en resistentie voor insuline in lever-, spier- en vetweefsel. Naast genetische factoren spelen overgewicht, geringe lichamelijke activiteit en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen een rol bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2³. Deze transparantiefiche behandelt uitsluitend de aanpak en preventie van type 2-diabetes. “Prediabetes” wordt gedefinieerd als gestoorde nuchtere glykemie en/of gestoorde glucosetolerantietest.

De prevalentie van type 2-diabetes mellitus neemt toe met de leeftijd en bedraagt 3% bij 50- tot 54-jarigen tot 16% bij 70- tot 74-jarigen. De laatste 10 jaar is de prevalentie in de groep patiënten van 40 tot 74 jaar gestegen^{1,4}. Ook vóór de leeftijd van 40 jaar komt diabetes steeds frequenter voor (vooral in de Verenigde Staten). Dit is voornamelijk te wijten aan het stijgend aantal kinderen en adolescenten met overgewicht.

Het aantal nieuwe gevallen per jaar (=incidentie) van type 2-diabetes in België bedraagt 231/100.000 persoonsjaren. De incidentie is hoger in Wallonië en Brussel dan in Vlaanderen⁵. Diabetes type 2 komt frequenter voor in bepaalde etnische groepen (o.a. Aziaten en Afrikanen).

2. Natuurlijk verloop – doelstelling van de behandeling van type 2-diabetes

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat de levensverwachting van personen met type 2-diabetes gereduceerd is. Bij 40- tot 50-jarigen is de levensverwachting van personen met type 2-diabetes ongeveer 10 jaar lager dan deze van personen zonder diabetes⁶. Vasculaire complicaties vormen het grootste probleem bij patiënten met type 2-diabetes. Dit uit zich zowel op microvasculair niveau (diabetische retinopathie, neuropathie en nefropathie), als op macrovasculair niveau (myocardinfarct, CVA, perifeer vaatlijden,...). De mortaliteit bij type 2-diabetes wordt voor 70% veroorzaakt door macrovasculair lijden. Tevens bestaat er vaak gelijktijdig hypertensie, hyperlipidemie en obesitas. Acute complicaties zoals dehydratatie en hyperosmolaire ontregeling met eventueel coma, doen zich zelden voor bij type 2-diabetes⁴. De behandeling tracht de diabetes-gerelateerde mortaliteit te verlagen, de langetermijncomplicaties (retinopathie, ernstige nierinsufficiëntie, CVA, amputatie,...) te voorkomen en de kwaliteit van het leven te behouden of te verbeteren. Hiervoor is het noodzakelijk niet alleen de glykemie te regelen maar ook de andere cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, lipidenstoornissen, hypertensie, obesitas en sedentarisme aan te pakken².

3. Welke zijn de relevante eindpunten – welke eindpunten worden in de studies gebruikt bij de evaluatie van de behandeling?

Harde eindpunten

Als harde eindpunten hanteert men de mortaliteit en morbiditeit ten gevolge van de microvasculaire en macrovasculaire complicaties. Hierbij neemt men zowel het ontstaan als de progressie van de complicaties als uitkomstmaat. Het meten van de progressie gebeurt aan de hand van de “disease severity” schalen¹.

Intermediaire eindpunten

Als belangrijkste maat voor de werkzaamheid van bloedglucoseverlagende middelen wordt meestal het gehalte aan geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}) gebruikt. HbA_{1c} geeft informatie over de glucoseregeling in de afgelopen 6 weken. HbA_{1c} is echter bij type 2-diabetes een relatief zwak surrogaat voor de cardiovasculaire uitkomsten: verbetering van HbA_{1c} vertaalt zich niet automatisch in verbetering van het cardiovasculaire risico⁷.

Naast het HbA_{1c} evalueert men ook de nuchtere en de postprandiale glucosewaarden^{2,4}.

Streefwaarden glucoseregeling⁸

	Goed	Aanvaardbaar	Slecht
nuchtere glucose (mg/dl)	90 - 130	130 - 145	> 145
glucose 2 uur postprandiaal (mg/dl)	< 180	180 - 250	> 250
HbA _{1c} (%)	< 7	7 - 8.0	> 8.0

4. Preventie van type 2-diabetes

4.1. Niet-medicamenteuze preventie

Dieet, fysieke activiteit en een combinatie van beide, leiden bij mensen met prediabetes tot vermindering van het lichaamsgewicht en tot afname van de incidentie van type 2-diabetes. De kans op het ontwikkelen van diabetes valt ongeveer op de helft^a.

Recent bleek dat intensieve interventie rond leefstijl (persoonlijk dieetadvies en fysieke inspanning) bij mensen met prediabetes resulteert in blijvende veranderingen in leefstijl en een gedaalde incidentie van type 2-diabetes, zelfs meerdere jaren nadat de intensieve interventieperiode afgelopen is^b.

- Meta-analyse van 7 RCT's. De studiepopulatie bestond uit patiënten met gestoorde glucosetolerantie. Intensieve interventies rond leefstijl (persoonlijk dieetadvies en fysieke inspanning) werden vergeleken met minder intensieve begeleiding. Studieduur bedroeg 2 tot 4,5 jaar. Vergeleken met controle, bleken intensieve leefstijlinterventies geassocieerd met een significante daling van de incidentie van type-2-diabetes (hazard ratio= 0,51 (95% BI 0,44 tot 0,60))⁹.*
- Follow-up studie van de Finse Diabetes Prevention Study. 522 obese patiënten met gestoorde glucosetolerantie kregen gedurende 4 jaar hetzij een intensieve begeleiding, hetzij algemene adviezen. Patiënten werden gevolgd gedurende 3 extra jaren, waarbij ze niet langer begeleiding kregen. Over de volledige 7 jaar bedroeg de incidentie van type 2-diabetes 4,3% per 100 persoonsjaren voor de intensief behandelde groep en 7,4% per 100 persoonsjaren voor de controlegroep. Wanneer enkel de gegevens van de laatste 3 jaar geanalyseerd werden, bedroegen deze percentages respectievelijk 4,6 en 7,2% per 100 persoonsjaren. Dit betekent een NNT=22 per jaar¹⁰.*

4.2. Medicamenteuze preventie

In een aantal studies werd de werkzaamheid van sommige orale antidiabetica (metformine, fenformine, acarbose, glipizide, flumamine) in de preventie van diabetes aangetoond^a. Of het gevonden effect werkelijk preventief is of gewoon een gevolg van het hypoglykemiërend effect van deze geneesmiddelen, staat ter discussie¹¹. Een werkelijk preventief effect op het ontstaan van diabetes zou pas bewezen zijn als ook na het stoppen van de behandeling meer patiënten een blijvend normale glykemie zouden vertonen. Dit geldt ook voor de DREAM-studie waarin rosiglitazon werkzaam bleek in de preventie van diabetes bij mensen met prediabetes. Er was geen effect op mortaliteit en op het samengestelde eindpunt "diabetes en mortaliteit"^b. Ook voor het anti-obesitasmiddel orlistat werd een preventief effect op de ontwikkeling van diabetes vastgesteld^c. Het gebruik van orlistat wordt echter beperkt door de zeer hoge incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten. Verandering in leefstijl blijft de aanpak van eerste keus voor de preventie van type 2-diabetes.

In een aantal studies in het kader van de aanpak van hypertensie of verhoogd cardiovasculair risico werd met ACE-inhibitoren of sartanen een daling van de incidentie van diabetes met ongeveer 25% gezien. Meestal werd dit geobserveerd in secundaire analyses, vaak post hoc, en was dit niet de opzet van deze studies. Bovendien waren deze studies heel heterogeen, zowel qua studiepopulatie (niet enkel patiënten met prediabetes, maar ook personen met normale glykemie) als qua interventie^d. De hypothese dat ACE-inhibitoren het ontwikkelen van diabetes kunnen tegengaan, werd onderzocht in de DREAM-studie bij personen met prediabetes. Ramipril gedurende 3 jaar had geen effect op het samengesteld eindpunt "diabetes en mortaliteit" of de secundaire eindpunten "ontwikkeling van diabetes" of "cardiovasculaire incidenten"^e.

- a. *Meta-analyse van 9 RCT's bij patiënten met gestoorde glucosetolerantie. De orale antidiabetica acarbose, flumamine, glipizide, metformine en fenformine werden vergeleken met placebo. In de meeste studies kregen de patiënten ook dieetadvies. Studieduur bedroeg 4 maanden tot 4 jaar. Vergeleken met placebo, was de behandeling met orale antidiabetica geassocieerd met een verlaagde incidentie van type 2-diabetes (hazard ratio 0,70; 95% BI 0,62 tot 0,79)⁹.*
- b. *Dubbelblinde RCT, verschenen na de zoekdatum van de hierboven beschreven meta-analyse, met 5.269 personen zonder cardiovasculair lijden maar met prediabetes (gestoorde nuchtere glykemie en/of gestoorde glucosetolerantietest). Patiënten werden gerandomiseerd naar rosiglitazon of placebo en werden behandeld gedurende 3 jaar. Primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van diabetes en dood. Rosiglitazon was beter dan placebo met betrekking tot het primaire eindpunt en de incidentie van diabetes. Er trad significant meer hartfalen op in de met rosiglitazon behandelde groep¹².*
- c. *Dubbelblinde RCT met 3.305 obese patiënten, waaronder 21% patiënten met gestoorde glucosetolerantie. Orlistat 3x120 mg/d werd vergeleken met placebo. Beide groepen kregen ook leefstijladvies. Na 4 jaar behandeling bedroeg de incidentie van diabetes 9% in de placebogroep en 6,2% bij de patiënten die orlistat kregen (hazard ratio= 0,63; 95% BI 0,46 tot 0,86). De totale follow-up bedroeg slechts 43%. In de groep behandeld met orlistat, traden bij 91% van de patiënten gastro-intestinale ongewenste effecten op¹³.*
- d. *Meta-analyse van 12 RCT's met in totaal 72.333 patiënten zonder diabetes. De indicaties voor inclusie waren heel heterogeen: metabool syndroom, hypertensie, gestoorde nuchtere glykemie, familiale voorgeschiedenis van diabetes, obesitas, hartfalen en coronair lijden. ACE-inhibitoren (7 studies) en sartanen (5 studies) werden vergeleken met een ander antihypertensivum of placebo gedurende gemiddeld 6 jaar. In de groep behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen was de incidentie van nieuw gediagnosticeerde diabetes gedaald van 17,4 naar 14,3 per 1.000 patiëntjaren (RRR= 0,75; 95% BI 0,69 tot 0,82)¹⁴.*
- e. *Dubbelblinde RCT, verschenen na de zoekdatum van de hierboven beschreven meta-analyse, met 5.269 personen zonder cardiovasculair lijden maar met prediabetes (gestoorde nuchtere glykemie en/of gestoorde glucosetolerantietest). Patiënten werden gerandomiseerd naar ramipril of placebo en werden behandeld gedurende 3 jaar. Primaire uitkomst was een samengesteld eindpunt van diabetes en dood. Ramipril gedurende 3 jaar bleek niet werkzaam voor het samengesteld eindpunt van "diabetes en dood" of de secundaire eindpunten van cardiovasculaire incidenten of ontwikkeling van diabetes¹⁵.*

Therapeutische opties

In de geraadpleegde bronnen worden de hieronder opgesomde behandelingen vermeld.

Niet-medicamenteus

dieetmaatregelen en gewichtsreductie
lichaamsbeweging

Medicamenteus

- hypoglykemiërende sulfamiden (glimepiride, glibenclamide, gliclazide, glipizide, gliquidon)
- biguaniden (metformine)
- gliniden (repaglinide)
- glitazonen (pioglitazon, rosiglitazon)
- alfa-glucosidaseremmers (acarbose)
- insuline
- incretinomimetica (exenatide, liraglutide)
- DPP-4-antagonisten (sitagliptine, vildagliptine)

Een aantal fytofarmaca worden gebruikt bij type 2-diabetes: Panax Ginseng, guarom en kaneel. Panax Ginseng en kaneel werden enkel onderzocht in kleine studies. Er werden geen klinische studies gevonden met guarom. Gezien de beperkte informatie is een uitspraak over veiligheid en werkzaamheid van deze middelen bij de behandeling van type 2-diabetes niet mogelijk.

5.1. Niet-medicamenteuze behandeling

Vermageren en lichaamsbeweging hebben een bewezen gunstig effect op de glykemieregeling bij diabetes; vezelrijke voeding en beperking van verzadigd vet zijn nuttig voor de lipidenregeling.

Dieetmaatregelen

Met calorierestrictie alleen kan, bij recent gediagnosticeerde type 2-diabetes, in 10 tot 20% van de gevallen een adequate glucoseregulering worden bereikt, zij het soms tijdelijk. Algemeen geldt dat bij patiënten met overgewicht (BMI>27) gewichtsreductie leidt tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk. Vanwege de gunstige invloed op de lipidenstofwisseling is naast gewichtsreductie, voor alle patiënten met type 2-diabetes beperking van verzadigd vet ten voordele van de inname van onverzadigd vet en complexe koolhydraten belangrijk^{2,16}. Het nut van dieetmaatregelen werd ook aangetoond in de UKPDS-studies (zie p. 28). Bij 14% van de patiënten die enkel behandeld werden met dieet daalde de nuchtere plasmaglucose onder 108 mg/dl; bij twee derde van deze mensen was later toch medicamenteuze behandeling nodig³.

Lichaamsbeweging

Lichaamsbeweging (aerobics, fitness of progressieve weerstandstraining) leidt bij patiënten met type 2-diabetes tot een klinisch en statistisch significante daling van HbA_{1c}, onafhankelijk van de gewichtsafname^a. Meer intensieve oefenprogramma's leiden tot een extra daling van HbA_{1c}^b.

- Meta-analyse van 14 RCT's met in totaal 377 patiënten. Studieduur varieerde van 8 weken tot 12 maanden. Lichaamsbeweging (aerobics, fitness of progressieve weerstandstraining) werd vergeleken met geen lichaamsbeweging. Zelfs zonder daling van het gewicht leidde oefening tot een klinisch en statistisch significante daling van het HbA_{1c}¹⁷.*
- RCT met 251 patiënten met type 2 diabetes. Drie Trainingsgroepen (aerobics, weerstandstraining en een combinatie van beide) werden vergeleken met een controlegroep zonder oefenprogramma. Na 6 maanden was het HbA_{1c} 0,51% (95% BI 0,14 tot 0,87) lager in de aerobicsgroep, vergeleken met controle. Bij de patiënten die weerstandstraining kregen bedroeg dit verschil 0,38% (95% BI 0,22 tot 0,72). In de groep die de gecombineerde training kreeg, was het HbA_{1c} nog met een extra 0,5% gedaald, vergeleken met de afzonderlijke oefenprogramma's¹⁸.*

5.2. Medicamenteuze behandeling van type 2-diabetes

- Op basis van gegevens uit direct vergelijkend onderzoek kan gesteld worden dat alle beschikbare antidiabetica even werkzaam zijn voor het regelen van de glykemie. Ze leiden alle tot een daling van het HbA_{1c} van ongeveer 1% in vergelijking met placebo of dieet.
- Enkel metformine, hypoglykemiërende sulfamiden en insuline hebben bewezen dat ze werkzamer zijn dan dieet op harde eindpunten. Sulfamiden of insuline kunnen sommige microvasculaire complicaties (voornamelijk thv. het oog), maar niet de macrovasculaire incidenten tegengaan. Metformine daarentegen, verlaagt de incidentie van macrovasculaire complicaties en de mortaliteit bij obese diabetici. Er zijn onvoldoende gegevens om te kunnen besluiten hoe de verschillende andere orale antidiabetica zich tot elkaar en tot metformine verhouden met betrekking tot cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en nierlijden. Er zijn in elk geval momenteel geen argumenten om aan te nemen dat glitazones leiden tot een lagere cardiovasculaire morbiditeit.
- Glitazones, sulfamiden, repaglinide en insuline leiden tot een toename van het lichaamsgewicht van 1 tot 5 kg. Metformine en acarbose hebben geen invloed op het gewicht.
- Mineure en majeure hypoglykemieën komen vaker voor met sulfamiden (voornamelijk glibenclamide) en repaglinide dan met andere orale antidiabetica.
- De incidentie van melkzuuracidose bij behandeling met metformine is zeer laag indien rekening gehouden wordt met de contra-indicaties.
- De combinatie van twee orale antidiabetica is werkzamer dan monotherapie voor het regelen van de glykemie; het HbA_{1c} daalt met ongeveer 1% extra. Dit gaat vaak ten koste van een grotere incidentie van hypoglykemie. Het is niet bewezen dat een betere glykemiecontrole dankzij combinatiebehandeling zich vertaalt naar een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.
- De hypoglykemiërende werkzaamheid van insuline is vergelijkbaar met die van orale antidiabetica. Indien met orale antidiabetica onvoldoende glykemische controle bereikt wordt, kan insuline toegevoegd worden. Het is zinvol de orale behandeling ondertussen verder te zetten. Combinatiebehandeling insuline-orale antidiabetica leidt tot een betere glykemieregeling en minder nood aan insuline dan behandeling met insuline alleen.

5.2.1. WAT IS DE WERKZAAMHEID VAN DE VERSCHILLENDE HYPOGLYKE-MIËRENDE MIDDELEN VERGELEKEN MET PLACEBO OF DIEET?

♦ HYPOGLYKEMIËRENDE SULFAMIDEN VERSUS PLACEBO/DIEET

Vergeleken met placebo/dieet, leidt behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden tot een significante daling van het HbA_{1c}^a. De UKPDS-studie toonde geen significant verschil tussen glibenclamide en dieet, noch in cardiovasculaire morbiditeit, noch in totale en diabetesgerelateerde mortaliteit^b. Intensieve behandeling met glibenclamide was wel geassocieerd met een daling van het aantal diabetesgerelateerde eindpunten; dit was grotendeels toe te schrijven aan een risicoreductie van 25% in microvasculaire eindpunten, hoofdzakelijk de nood aan fotocoagulatie van de retina. Behandeling met sulfamiden leidt tot gewichtstoename^c. Hypoglykemie treedt iets vaker op met sulfamiden, vergeleken met placebo^d.

- Meta-analyse van 11 RCT's. Vergeleken met placebo, was behandeling met hypoglykemiërende sulfamiden geassocieerd met een significante daling van het HbA_{1c} (WMD -1,52%; 95% BI -1,75 tot -1,28)¹⁹.*
- Uit de UKPDS-studie bleek na 10 jaar geen verschil in macrovasculaire uitkomsten (myocardinfarct, CVA, amputatie) tussen glibenclamide en dieet. Evenmin was er een significant verschil in de totale mortaliteit. Intensieve behandeling met glibenclamide was wel geassocieerd met een daling van het aantal diabetesgerelateerde eindpunten; dit was grotendeels toe te schrijven aan een risicoreductie van 25% in microvasculaire eindpunten, vooral de nood aan fotocoagulatie van de retina¹⁹.*
- Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 779 patiënten. Vergeleken met placebo, was behandeling met sulfamiden geassocieerd met een gewichtstoename van 3,8 kg (95% BI 3,6 tot 4 kg)¹⁹.*
- Meta-analyse van 3 RCT's. Risicoverschil voor hypoglykemie= 0,07 (95% BI 0,003 tot 0,14)¹⁹.*

♦ METFORMINE VERSUS PLACEBO/DIEET

Vergeleken met placebo, leidt behandeling met metformine tot een significante daling van het HbA_{1c} ^a. Uit de UKPDS-studie (zie p. 35) met een opvolging van 10 jaar blijkt dat intensieve behandeling met metformine, vergeleken met dieet, bij obese patiënten leidt tot verlaging van de totale en cardiovasculaire mortaliteit, het aantal diabetesgerelateerde eindpunten en het aantal myocardinfarcten^b. Er is geen significant verschil met betrekking tot de evolutie van retino- en nefropathie^c. Studies van kortere duur en kleinere omvang konden geen cardiovasculaire winst aantonen^c. Het aanbevelen van metformine als eerstekeuzebehandeling bij niet-obese patiënten, zoals geformuleerd in sommige richtlijnen^{2,3}, is niet onderbouwd door RCT's met harde eindpunten. Behandeling met metformine is niet geassocieerd met een gewichtstoename^{d,e}. Het risico van hypoglykemie is niet groter met metformine dan met placebo^{f,g}. Melkzuuracidose is een zeldzaam, maar vaak fataal ongewenst effect van biguaniden. Op basis van casusmeldingen en voorschrijfgegevens, wordt de incidentie van melkzuuracidose door metformine geschat op 3/100.000 patiëntjaren, met een geschatte mortaliteit van ongeveer 50%^{i,j}. Gekende risicofactoren voor het optreden van melkzuuracidose zijn: nier- en leverlijden, alcoholgebruik, ondervoeding, hartfalen, shock en acidose.

- a. *Meta-analyse van 12 RCT's, waarvan 11 dubbelblind werden uitgevoerd, met in totaal 1.587 patiënten. Zowel patiënten met een normaal lichaamsgewicht, als patiënten met overgewicht en obesitas werden geïncludeerd. De gemiddelde studieduur bedroeg 21,5 (12-32) weken. De dagelijkse dosis metformine bedroeg 1-3 g. Vergeleken met placebo, was metformine geassocieerd met een grotere daling van het HbA_{1c} (SMD -0,97; 95% BI -1,25 tot -0,69)²⁰.*
- b. *Open-label RCT met 1.704 obese patiënten (UKPDS 34). Studieduur 10 jaar. Intensieve behandeling met metformine plus dieet werd vergeleken met conventionele behandeling met dieet alleen. In vergelijking met dieet, verlaagde monotherapie met metformine de totale mortaliteit (RR= 0,64; 95% BI 0,45 tot 0,91), de diabetesgerelateerde mortaliteit (RR= 0,59; 95% BI 0,37 tot 0,91), het aantal myocardinfarcten (RR= 0,61; 95% BI 0,41 tot 0,89) en het aantal diabetesgerelateerde eindpunten (RR= 0,68; 95% BI 0,53 tot 0,97). Er was geen significant effect op het aantal CVA's of amputaties en op de microvasculaire eindpunten (retino- en nefropathie)²¹.*
- c. *In 3 bijkomende RCT's van kortere duur (26 weken en 2 jaar) met in totaal 477 patiënten trad telkens 1 cardiovasculair event op in de metforminegroepen en geen enkel in de placebogroepen (geen statistische toets)¹⁹.*
- d. *Meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 1.304 patiënten. Vergeleken met placebo, werd met metformine een niet-significante gewichtstoename gevonden (0,3 kg; 95% BI -0,3 tot 0,9 kg)¹⁹.*
- e. *In de UKPDS-studie werden zowel na 3 jaar, als na 10 jaar opvolging, gelijkaardige evoluties van het gewicht gevonden in de metformine- en dieetgroep (geen statistische toets)²¹.*
- f. *Meta-analyse van 3 RCT's. Behandeling met metformine bleek niet geassocieerd met een toegenomen risico van hypoglykemie. Risicoverschil 0,02 (95% BI -0,02 tot 0,07)¹⁹.*
- g. *In de UKPDS-studies bleek het optreden van hypoglykemie vergelijkbaar tussen metformine en dieet, maar een statistische toets ontbreekt. Majeure hypoglykemische incidenten waren heel zeldzaam²¹.*
- h. *Systematische review van 126 RCT's en 68 cohort studies met een totaal van 37 000 patiëntjaren. Metformine werd vergeleken met placebo en met andere orale antidiabetica. In geen enkele groep werd een geval van lactaacidose gevonden. Statistisch gezien is dit niet in tegenspraak met eerdere schattingen. Daarenboven zijn dit resultaten van klinische studies, waarbij patiënten met contra-indicaties van bij de start uitgesloten worden. Voorzichtigheid blijft dus geboden, vooral bij riscopatiënten met hart-, lever- of nierfalen²².*
- i. *Na de zoekdatum van deze meta-analyse onderzochten 3 bijkomende RCT's en 5 bijkomende cohortonderzoeken dezelfde vraagstelling. Metformine alleen of in combinatie met andere orale antidiabetica werd vergeleken met placebo of andere orale antidiabetica. Het optreden van lactaacidose was heel zeldzaam in alle studies (risicoschatting 0-3%). De gegevens van de meta-analyse van de Cochrane groep worden bevestigd¹⁹.*

♦ GLITAZONES VERSUS PLACEBO/DIEET

Pioglitazon

Vergeleken met placebo/dieet, leidt behandeling met pioglitazon tot een significante daling van het HbA_{1c} ^a. De enige studie met pioglitazon die cardiovasculaire uitkomsten als primair eindpunt heeft, is de *PROactive Study*^b. Deze studie vergelijkt toevoegen van pioglitazon of placebo aan een bestaande hypoglykemiërende behandeling. De resultaten van deze studie, waaruit de auteurs op basis van significantie van het secundair eindpunt besloten dat pioglitazon cardiovasculair protectief is, zijn hooguit richtinggevend wegens het ontbreken van significantie voor het primair eindpunt²⁴. Uit een meta-analyse van grotendeels niet-

gepubliceerde studies werd een voordeel gevonden van pioglitazon op het primair composiet eindpunt van mortaliteit, myocardinfarct of CVA, maar ook een significant hoger risico van hartfalen werd vastgesteld^c. Het is momenteel niet duidelijk hoe deze verschillende cardiale eindpunten zich verhouden. Uit beperkt onderzoek blijkt dat pioglitazon geen effect heeft op de diabetische nefropathie^d. Behandeling met pioglitazon leidt tot toename van het lichaamsgewicht^e. Behandeling met pioglitazon leidt niet vaker tot hypoglykemie dan placebo^f. Met pioglitazon treedt vaker oedeem op^g.

- a. Meta-analyse van 9 RCT's met in totaal 2.176 patiënten. Vergeleken met placebo, was pioglitazon geassocieerd met een significante daling van het HbA_{1c} (WMD -0,97%; 95% BI -1,18 tot -0,75)¹⁹.
- b. PROactive Study. Dubbelblinde RCT bij 5.238 patiënten met type 2-diabetes en gekend macrovasculair lijden; gemiddelde studieduur 3 jaar; 96% van de patiënten werd reeds behandeld met één/meerdere orale antidiabetica, insuline of combinaties hiervan. Patiënten met hartfalen werden geëxcludeerd. Toevoegen van pioglitazon aan deze behandeling werd vergeleken met toevoegen van placebo. Voor het samengesteld primair eindpunt (totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA, acuut coronair syndroom, noodzaak voor arteriële interventie en amputatie boven de enkels), werd geen significant verschil gemeten tussen beide groepen. Voor het samengesteld secundair eindpunt (totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA) bleek toevoegen van pioglitazon superieur (RR= 0,84; 95% BI 0,72 tot 0,98). Hartfalen en oedeem traden vaker op in de met pioglitazon behandelde groep²³.
- c. Recente meta-analyse van dubbelblinde RCT's, grotendeels niet-gepubliceerd materiaal. De hierboven besproken PROactive studie was de enige gepubliceerde RCT van lange duur in deze meta-analyse. Pioglitazon werd vergeleken met placebo of orale antidiabetica. N=19 / n=16.390. De primaire uitkomst was een composiet van mortaliteit, myocardinfarct of CVA. Ernstig hartfalen was een secundair eindpunt. Pioglitazon bleek significant beter voor het primaire eindpunt (4,4% vs. 5,7% voor controle. Hazard ratio= 0,82 (95% BI 0,72 tot 0,94)). Er trad significant meer ernstig hartfalen op met pioglitazon (2,3% vs 1,8% voor controle. Hazard ratio= 1,41 (95% BI 1,14 tot 1,76). De mortaliteit was niet significant verschillend. Evenmin werden significante verschillen gevonden als myocardinfarct en CVA als aparte uitkomst geanalyseerd werden²⁵.
- d. RCT met 198 patiënten. Pioglitazon is niet beter dan placebo met betrekking tot de albumine/creatinine ratio¹⁹.
- e. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 1.500 patiënten. Vergeleken met placebo, steeg in de groepen behandeld met pioglitazon het lichaamsgewicht met 3,0 kg (95% BI 2,0 tot 3,9)¹⁹.
- f. Meta-analyse van 4 RCT's. Er was geen significant verschil tussen pioglitazon en placebo met betrekking tot het optreden van hypoglykemie. Risicoverschil 0,0 (95% BI -0,01 tot 0,01)¹⁹.
- g. Systematische review van 8 RCT's. In zes van de 8 studies werd voor pioglitazon een hogere incidentie van oedeem vastgesteld, vergeleken met placebo. Het verschil tussen de groepen bedroeg 0 tot 3,4%, naargelang de studie. Twee RCT's vonden geen verschil voor de incidentie van oedeem¹⁹.

Rosiglitazon

Vergeleken met placebo/dieet, leidt behandeling met rosiglitazon tot een significante daling van het HbA_{1c}^{a,b}. Het cardiovasculaire risicoprofiel van rosiglitazon lijkt ongunstig. In de recente ADOPT-trial bleek een winst op vlak van glykemische controle zich niet te vertalen in winst qua cardiovasculaire protectie^c. Recente RCT's en meta-analyses leveren geen eenduidige resultaten met betrekking tot de effecten van rosiglitazon op myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit^{d-g}. Of rosiglitazon leidt tot een verhoogd risico van myocardinfarct, is onzeker. In ieder geval zijn er geen argumenten die er op wijzen dat rosiglitazon een beschermend effect zou hebben op dit vlak. Bovendien wordt met rosiglitazon een verhoogd risico van hartfalen vastgesteld^{c,f,g}. Mits voldoende hoog gedoseerd, zou rosiglitazon deterioratie van de nierfunctie kunnen tegengaan^h. Rosiglitazon leidt tot toename van het lichaamsgewichtⁱ en is geassocieerd aan een licht verhoogd risico van hypoglykemie^j. Mogelijk leidt langdurige behandeling met rosiglitazon tot een hogere incidentie van fractures^k. Met rosiglitazon treedt vaker oedeem op^l.

- a. Meta-analyse van 9 RCT's. Vergeleken met placebo, was rosiglitazon geassocieerd met een significante daling van het HbA_{1c} (WMD -1,16%; 95% BI -1,39 tot -0,92) en stijging van het lichaamsgewicht (WMD 3,1 kg; 95% BI 1,1 tot 5,1)¹⁹.
- b. RCT verschenen na de zoekdatum van bovenstaande meta-analyse. 630 patiënten met slechte glykemische controle ondanks behandeling met insuline, werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met rosiglitazon 2 of 4 mg/d of placebo. Na 24 weken behandeling was het HbA_{1c} significant lager in de groep die de combinatiebehandeling kreeg (-0,3 en -0,4% naargelang de dosis). De klinische relevantie van deze winst kan in vraag gesteld worden²⁶.
- c. Dubbelblinde RCT met 4.360 patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes. Rosiglitazon werd vergeleken met metformine of glibenclamide als initiële behandeling gedurende 4 jaar. Patiënten met

hartfalen werden geëxcludeerd. De controle van het HbA_{1c} was beter met rosiglitazon dan met metformine of glibenclamide. Dit vertaalde zich echter niet in een protectief effect op cardiovasculair vlak. De incidentie van cardiovasculaire events was significant lager in de glibenclamidegroep, verleden met de patiënten behandeld met rosiglitazon of metformine (respectievelijk 1,8% vs. 3,4% vs. 3,2%; $p < 0,05$ voor de vergelijking van rosiglitazon met de andere behandelingsgroepen). Dit werd voornamelijk bepaald door een significant lagere incidentie van hartfalen en een niet-significant lagere incidentie van AMI in de sulfamidegroep. De totale mortaliteit verschilde niet significant. De studie kende een hoge uitval (40%), die niet gelijk verdeeld was over de behandelingsgroepen²⁷.

- d. Meta-analyse van RCT's met een duur van 24 weken. Zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde RCT's werden geïncludeerd. Rosiglitazon werd onderzocht voor alle indicaties, niet enkel behandeling van type 2-diabetes (ook dementie, psoriasis...). $N=42$ / $n= 27.847$. De controlegroep bestond uit een ander geneesmiddel dan rosiglitazon (oraal antidiabeticum of placebo). De gemiddelde leeftijd van de studiestudiepopulatie was eerder laag, nl. 56 jaar. De odds ratio voor myocardinfarct bedroeg 1,43 (95% BI 1,03 tot 1,98), een randsignificant verschil in het nadeel van rosiglitazon. Met betrekking tot cardiovasculaire mortaliteit was het verschil gevonden niet significant. Deze meta-analyse deed geen onderzoek naar de incidentie van hartfalen²⁸.
- e. Bovenstaande meta-analyse werd opnieuw uitgevoerd door een ander team van auteurs, die andere statistische analysetechnieken toepasten. In deze analyse worden geen significante verschillen gevonden. Hier besloten de auteurs dat het effect van rosiglitazon op de incidentie van myocardinfarct en op cardiovasculaire mortaliteit onzeker is. Geen enkel risico staat vast, noch toegenomen, noch afgenomen²⁹.
- f. Interim analyse van een open-label RCT met $n=4.447$ patiënten met slecht gecontroleerde type 2-diabetes. Toevoegen van rosiglitazon aan metformine of sulfamiden werd vergeleken met versus metformine+sulfamide gedurende 3,7 jaar. Primair eindpunt was een composiet van hospitalisatie of cardiovasculaire mortaliteit. Er werd geen significant verschil gevonden, noch voor het primaire eindpunt, noch voor de incidentie van myocardinfarct. In de rosiglitazongroep werd wel een hogere incidentie van hartfalen vastgesteld: hazard ratio 2,15 (95% BI 1,30 tot 3,57)³⁰. Gezien de voortijdige analyse, had de studie waarschijnlijk te weinig power om de conclusies over myocardinfarct en mortaliteit betrouwbaar te maken¹⁹.
- g. Een recente meta-analyse includeerde enkel de studies van minstens 1 jaar, met rosiglitazon voor preventie of behandeling van type 2-diabetes. De eerste RCT, de DREAM-trial, vergeleek rosiglitazon met controle in de preventie van diabetes. De hierboven besproken ADOPT- studie en de interim-analyse van de RECORD studie werden eveneens geïncludeerd. De vierde RCT vergeleek rosiglitazon met placebo bij diabetici met hartfalen klasse I-II. De auteurs vonden met rosiglitazon een toegenomen risico van myocardinfarct ($RR=1,42$; 95% BI 1,06-1,91) evenals een toegenomen risico van hartfalen ($RR=2,09$; 95% BI 1,52 tot 2,88). De cardiovasculaire mortaliteit was niet significant verschillend³¹.
- h. RCT met 419 patiënten. Rosiglitazon 4 mg/d was geassocieerd met een betere albumine/creatinine ratio dan placebo. Rosiglitazon 2 mg/d was niet beter dan placebo¹⁹.
- i. Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 738 patiënten. Vergeleken met placebo, steeg het lichaamsgewicht in de rosiglitazongroepen met 3,1 kg (95% BI 1,1 tot 5,1 kg)¹⁹.
- j. Meta-analyse van 4 RCT's. Vergeleken met placebo, was rosiglitazon geassocieerd aan een iets verhoogd risico van hypoglykemie. Risicoverschil 0,07 (95% BI 0,04 tot 0,11)¹⁹.
- k. Dubbelblinde RCT met 4.360 patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes (ADOPT trial). Rosiglitazon werd vergeleken met metformine of glibenclamide als initiële behandeling gedurende 4 jaar. Bij vrouwen die behandeld werden met rosiglitazon traden significant meer perifere fracturen op dan bij vrouwen behandeld met metformine of glibenclamide. Er was geen verschil voor wervel- en heupfracturen. Bij mannen werd geen enkel verschil vastgesteld met betrekking tot fractuurincidentie²⁷.
- l. Systematische review van 4 RCT's. Vergeleken met placebo, trad vaker oedeem op bij de patiënten die behandeld werden met rosiglitazon (risicoverschil 2,5 tot 17%)¹⁹.

♦ REPAGLINIDE VERSUS PLACEBO/DIEET

Vergeleken met placebo, leidt behandeling met repaglinide tot een significante daling van het HbA_{1c} (0,5 tot 2,1%)^a. Er is geen bewijs dat behandeling met repaglinide leidt tot een daling van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit^b. Volgens beperkte gegevens blijkt repaglinide te leiden tot een toename van het lichaamsgewicht^a. Repaglinide geeft iets vaker aanleiding tot hypoglykemie dan placebo^c.

- a. *Systematische review van 5 dubbelblinde RCT's met in totaal 987 patiënten. Repaglinide werd vergeleken met placebo gedurende 10 tot 24 weken. De daling van het HbA_{1c} varieerde, vergeleken met placebo, van 0,5 tot 2,1%. Er waren onvoldoende gegevens om een meta-analyse uit te voeren. In één studie werd kwaliteit van leven gerapporteerd, deze bleek significant beter bij patiënten behandeld met repaglinide. De gegevens over gewichtstoename waren niet eenduidig, maar in de meeste studies bleek repaglinide geassocieerd met een toename van het lichaamsgewicht. Majeure hypoglykemie trad niet op³².*
- b. *RCT met met 100 patiënten; repaglinide versus placebo. Het optreden van cardiovasculair lijden was vergelijkbaar tussen de repaglinidegroep en de placebogroep (geen statistische toets). De incidentie van cardiovasculaire events en overlijden was laag in alle groepen¹⁹.*
- c. *Meta-analyse van 3 RCT's met repaglinide. Vergeleken met placebo, trad in de repaglinidegroepen iets vaker hypoglykemie op. Risicoverschil 0,21(95% BI 0,11 tot 0,32)¹⁹.*

♦ ACARBOSE VERSUS PLACEBO/DIEET

Vergeleken met placebo, leidt behandeling met acarbose tot een significante daling van het HbA_{1c}^a. Er is geen bewijs dat behandeling met acarbose leidt tot een daling van de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit^{3b}. Met acarbose werd geen toename van het lichaamsgewicht vastgesteld^c.

- a. *Meta-analyse van 28 RCT's met in totaal 2.831 patiënten. De studieduur bedroeg meestal 26 weken. Acarbose was beter dan placebo wat betreft afname van het HbA_{1c} (absolute daling 0,8%; 95% BI 0,7 tot 0,9). Acarbose had geen effect op het lichaamsgewicht³³.*
- b. *In de bovenstaande meta-analyse zijn 2 RCT's opgenomen die mortaliteit rapporteren. Er werd geen verschil gevonden tussen acarbose en placebo met betrekking tot mortaliteit. De absolute cijfers waren laag in beide groepen. Slechts 1 RCT rapporteerde gegevens over cardiovasculaire morbiditeit. De incidentie was vergelijkbaar tussen beide groepen (geen statistische toets)³³.*
- c. *Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 160 patiënten. Er werd geen significant verschil gevonden tussen acarbose en placebo met betrekking tot het lichaamsgewicht (-0,1 kg; 95% BI -0,5 tot 2)¹⁹.*

♦ INSULINE ALS INITIELE BEHANDELING VERSUS DIEET

Uit de UKPDS-studies (zie p. 35) blijkt dat intensieve behandeling met insuline als initiële therapie, leidt tot een betere controle van het HbA_{1c}, vergeleken met dieet. Behandeling met insuline ten opzichte van dieet alleen, heeft bij type 2-diabetes een beschermend effect op het ontwikkelen van microangiopathie (nefropathie en retinopathie), maar niet op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit. Gewichtstoename en hypoglykemie komen vaker voor bij de patiënten behandeld met insuline^a.

- a. *In de UKPDS-33 studie werden 3.867 patiënten gerandomiseerd naar intensieve behandeling met insuline of sulfamiden of naar behandeling met dieet alleen. Insuline werd hier dus opgestart als initiële behandeling. De studieduur bedroeg 10 jaar. Het bleek dat een behandeling met insuline ten opzichte van dieet alleen, een beschermend effect had op het ontwikkelen van microangiopathie (nefropathie en retinopathie), maar niet op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit³⁴. Aangezien de patiënten op het ogenblik van de diagnose onmiddellijk gerandomiseerd werden over insuline, biguanide of een hypoglykemiërend sulfamide, geeft deze studie geen informatie over het effect van insuline bij patiënten die onvoldoende reageren op een behandeling met een oraal antidiabeticum.*

♦ VARIA

Kaneel, dat als voedingssupplement verkrijgbaar is in België voor de behandeling van type 2-diabetes, is onvoldoende onderzocht^a.

- a. *Placebo-gecontroleerde RCT met 60 patiënten. Kaneel 1/3/6 g/d in combinatie met een sulfamide versus sulfamide plus placebo gedurende 40 dagen. Kaneel is werkzamer dan placebo voor nuchtere glykemie, triglyceriden, LDL en totaal cholesterol. Er zijn geen studies met klinische eindpunten³⁵.*

5.2.2. WAT TONEN DE VERGELIJKENDE STUDIES TUSSEN VERSCHILLENDE ANTIDIABETICA?

♦ METFORMINE

Metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden of insuline

Er zijn geen significante verschillen in glykemische controle tussen metformine en sulfamiden^a. Uit beperkt onderzoek blijkt dat het optreden van cardiovasculair lijden met sulfamiden en metformine vergelijkbaar is^b. Cardiovasculaire uitkomsten werden ook gerapporteerd in de UKPDS-studie, met een opvolging van 10 jaar. In deze studie werd intensieve behandeling van obese patiënten met metformine enerzijds, vergeleken met intensieve behandeling met insuline of sulfamiden anderzijds. In de statistische analyse werden insuline- en sulfamidepatiënten als één groep beschouwd. Intensieve behandeling met metformine bleek significant beter dan intensieve behandeling met insuline of hypoglykemiërende sulfamiden voor het totaal van diabetes-gerelateerde eindpunten, totale mortaliteit en CVA. Er was geen significant verschil met betrekking tot diabetesgerelateerde mortaliteit, myocardinfarct, amputaties of microvasculair lijden^c. Er zijn onvoldoende gegevens over het effect op nefropathie^d. De gewichtstoename is kleiner met metformine^a. Vergeleken met sulfamiden, is behandeling met metformine geassocieerd met een iets lager risico van hypoglykemie^e. Het optreden van oedeem is zeldzaam, zowel met metformine als met sulfamiden^f. Op basis van de vastgestelde winst op cardiovasculaire eindpunten, wordt metformine in de meeste richtlijnen als eerste keuze genomen bij alle patiënten (hoewel alleen obese patiënten metformine kregen in de UKPDS-studies).

- a. Meta-analyse van 18 RCT's met in totaal 2.494 patiënten. Met betrekking tot het HbA_{1c} werd geen significant verschil gevonden tussen geneesmiddelengroepen (gemiddeld verschil in HbA_{1c} 0,09%; 95% BI -0,1 tot 0,3%). De meeste geïncludeerde RCT's hadden een studieduur van 3 tot 12 maanden. De langste studie was de UKPDS-34, met een opvolgingsduur tot meer dan 10 jaar. In de studies van minstens 24 weken bedroeg het verschil in gewicht -3,5 kg (95% BI -4,0 tot -3,0), in het voordeel van metformine. In de studies van kortere duur was het verschil in gewicht kleiner, maar toch steeds significant in het voordeel van metformine^{19,20}.
- b. Twee RCT's met in totaal 115 patiënten vonden gelijkaardige aantallen met betrekking tot cardiovasculair incidenten. Deze informatie werd niet statistisch getoetst¹⁹.
- c. In de UKPDS-34 studie werden 753 obese patiënten gevolgd gedurende meer dan 10 jaar. Het primaire opzet van deze studie was het vergelijken van intensieve behandeling met metformine plus dieet versus conventionele behandeling met dieet alleen, bij obese patiënten. In een secundaire analyse van deze studie werden de resultaten van intensieve behandeling met enerzijds metformine vergeleken met intensieve behandeling met sulfamiden of insuline anderzijds. Intensieve behandeling met metformine bleek significant beter dan intensieve behandeling met insuline of sulfamiden voor alle diabetes-gerelateerde eindpunten, totale mortaliteit en CVA. Er was geen significant verschil met betrekking tot diabetesgerelateerde mortaliteit, myocardinfarct, amputaties of microvasculair lijden. Het aantal hypoglykemieën en majeure hypoglykemieën was lager in de metforminegroep, maar deze gegevens werden niet statistisch getoetst²¹.
- d. In een kleine RCT met 41 patiënten, duur 3 maanden, bleek metformine voordeliger dan glibenclamide met betrekking tot evolutie van microalbuminurie en GFR²¹.
- e. Meta-analyse van 8 RCT's van kortere duur met in totaal 2.026 patiënten. Metformine leidt minder vaak tot hypoglykemie, vergeleken met sulfamiden (risicoverschil= -0,04; 95% BI -0,09 tot 0,003)¹⁹.
- f. Slechts 2 RCT's met in totaal 119 patiënten rapporteren deze uitkomst. Oedeem trad in geen van de groepen op¹⁹.

♦ HYPOGLYKEMIERENDE SULFAMIDEN

Hypoglykemiërende sulfamiden onderling

De sulfamiden verschillen onderling niet significant met betrekking tot glykemische controle^a. Er zijn geen gegevens over cardiovasculaire incidenten. Er is geen bewijs dat er onderlinge verschillen zijn i.v.m. diabetische retinopathie^b. Er zijn wel kleine onderlinge verschillen voor het optreden van hypoglykemie^c. Vooral middelen met een lange werkingsduur geven een verhoogde kans op ernstige hypoglykemie. Dit geldt in het bijzonder voor glibenclamide^d.

- a. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 1.702 patiënten die sulfamiden onderling vergelijken. Bij het bundelen van de studies die glibenclamide vergelijken met een ander sulfamide, werden geen significante verschillen gevonden voor de controle van het HbA_{1c}: gemiddeld verschil -0,03% (95% BI -0,13 tot 0,07%). Evenmin werd een verschil gevonden voor de evolutie van het lichaamsgewicht¹⁹.
- b. In een RCT van 24 weken met 192 patiënten werd glibenclamide vergeleken met gliclazide. Er is geen verschil tussen beide groepen voor de verbetering van bestaande retinopathie. Wel trad bij de met gliclazide behandelde patiënten significant minder vaak verslechtering van bestaande retinopathie op. Een kleine open-label RCT vond eveneens een voordeel van gliclazide, vergeleken met andere sulfamiden¹⁹.
- c. Uit een meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 2.238 patiënten bleek dat glibenclamide vaker leidt tot hypoglykemie dan glimepiride, gliclazide en glipizide (risicoverschil= 0,03; 95% BI 0,005 tot 0,05)¹⁹.

♦ GLITAZONES

Glitazones onderling

Pioglitazon en rosiglitazon leiden tot een gelijkaardige regeling van de glykemie. De gewichtstoename is niet verschillend tussen beide geneesmiddelen^a. Er is geen rechtstreeks vergelijkend onderzoek tussen beide glitazones mbt. harde eindpunten.

- a. Twee RCT's vergeleken rosiglitazon met pioglitazon in vergelijkbare dosis. De daling van het HbA_{1c} bleek niet significant verschillend (-0,1 tot 0,1%). In beide studies trad een vergelijkbare toename van het lichaamsgewicht op (1,6 tot 2 kg)¹⁹.

Glitazones versus hypoglykemiërende sulfamiden

De glitazones zijn niet werkzamer dan de sulfamiden (gliclazide, glibenclamide en glimepiride) met betrekking tot de glykemische controle^a. In een recente studie blijkt rosiglitazon te leiden tot een hogere incidentie van cardiovasculaire events dan glibenclamide^b. Voor verdere gegevens omtrent cardiovasculaire uitkomsten: zie p. 9 (placebo-gecontroleerd onderzoek). Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat glitazones leiden tot minder deterioratie van de nierfunctie^c. De invloed op het lichaamsgewicht is niet significant verschillend^d. Mogelijk zijn hypoglykemieën iets zeldzamer met glitazones^e. Er zijn geen gegevens over ernstige hypoglykemieën. Vergeleken met sulfamiden, is behandeling met glitazones geassocieerd met een hoger risico van oedeem^f.

- a. Meta-analyse van 11 RCT's met in totaal 2.828 patiënten. De glitazones pioglitazon en rosiglitazon werden vergeleken met de sulfamiden gliclazide, glibenclamide en glimepiride. Glipizide werd niet rechtstreeks vergeleken met een glitazon. Bij het bundelen van de resultaten werd geen significant verschil gevonden tussen beide klassen geneesmiddelen voor het HbA_{1c} (verschil -0,05%; 95% BI -0,13 tot 0,02%). Wanneer enkel de 3 dubbelblinde onderzoeken of enkel de studies met vergelijkbare dosissen samengevoegd werden, waren de resultaten vergelijkbaar met die van de totale meta-analyse¹⁹.
- b. Dubbelblinde RCT met 4.360 patiënten met recente diagnose van type 2-diabetes. Rosiglitazon werd vergeleken met metformine of glibenclamide als initiële behandeling gedurende 4 jaar. Patiënten met hartfalen werden geëxcludeerd. De incidentie van cardiovasculaire events was significant lager in de glibenclamidegroep, vergeleken met de patiënten behandeld met rosiglitazon of metformine (respectievelijk 1,8% vs. 3,4% vs. 3,2%; $p < 0,05$ voor de vergelijking van rosiglitazon met de andere behandelingsgroepen). Dit werd voornamelijk bepaald door een significant lagere incidentie van hartfalen en een niet-significant lagere incidentie van AMI in de sulfamidegroep. De totale mortaliteit verschilde niet significant. De studie kende een hoge uitval (40%), die niet gelijk verdeeld was over de behandelingsgroepen²⁷.
- c. Twee RCT's vonden geen verschil tussen beide groepen met betrekking tot albuminurie of proteïnurie. Een derde, kleine RCT met 30 patiënten, rapporteerde geen statistische toets voor de vergelijking tussen de groepen¹⁹.
- d. Vijf studies rapporteerden gegevens over het lichaamsgewicht; er werden geen significante verschillen gevonden¹⁹.
- e. Uit meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 1.921 patiënten bleken hypoglykemieën iets zeldzamer met glitazones: risicoverschil -0,09 (95% BI -0,15 tot -0,03). Er zijn geen gegevens over ernstige hypoglykemieën¹⁹.
- f. Vijf RCT's met in totaal 1.921 patiënten. De incidentie van oedeem was hoger met glitazones, vergeleken met sulfamiden. Het risicoverschil bedroeg 4,2 tot 21,2%, in het nadeel van de glitazones¹⁹.

Glitazones versus metformine

Glitazones zijn niet werkzaam met betrekking tot controle van de glykemie^a. Er zijn onvoldoende gegevens over cardiovasculaire morbiditeit^b. Voor verdere bespreking van cardiovasculaire uitkomsten: zie p. 9 (placebo-gecontroleerd onderzoek). Pioglitazon is mogelijk geassocieerd met een beschermend effect op de nierfunctie^c. De gewichtstoename is kleiner met metformine^d. Er is weinig informatie over het optreden van hypoglykemieën^e. Met pioglitazon is het risico van oedeem groter dan met metformine^f.

- a. Meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 2.194 patiënten. Er was geen significant verschil tussen metformine en de glitazones met betrekking tot het HbA_{1c} (-0,04%; 95% BI -0,23 tot 0,15%). In drie studies werden hogere doses glitazones gebruikt, vergeleken met metformine. Het verwijderen van deze studies uit de meta-analyse, beïnvloedde de resultaten niet¹⁹.
- b. Slechts 2 RCT's met in totaal 246 patiënten vermelden cardiovasculaire eindpunten, maar deze informatie werd niet statistisch getoetst¹⁹.
- c. Uit 2 RCT's met in totaal 1.815 patiënten en een studieduur van een jaar, bleek een significant verschil in de afname van de urinaire albumine/creatinine ratio in het voordeel van pioglitazon, vergeleken met metformine¹⁹.
- d. In de groepen behandeld met metformine trad een klein gewichtsverlies op, in de glitazongroepen een toename van het gewicht. Het gebundeld verschil tussen de groepen bedroeg 1,9 kg (95% BI 0,5 tot 3,3 kg)¹⁹.
- e. Slechts twee studies vermelden gegevens over hypoglykemieën. In geen van beide studies traden ernstige hypoglykemieën op¹⁹.
- f. Vier RCT's met in totaal 2.712 patiënten. Het risicoverschil voor oedeem bedroeg 2,4 tot 10,5%, in het nadeel van pioglitazon¹⁹.

Glitazones versus gliniden

De resultaten van de studies die glitazones vergelijken met repaglinide zijn niet eenduidig wat betreft de glykemieregeling^a. Er zijn geen gegevens i.v.m. mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit. Er zijn onvoldoende gegevens over de evolutie van lichaamsgewicht en de incidentie van hypoglykemie^b. Vergeleken met gliniden, leiden glitazones mogelijk tot een iets hogere incidentie van perifeer oedeem^c.

- a. Twee RCT's met een studieduur van 24 weken. In een RCT waarin pioglitazon 30 mg/d wordt vergeleken met getitreerd repaglinide, bleek repaglinide superieur voor de glykemiecontrole (verschil in HbA_{1c} 0,5%). In de andere RCT, waarin de doseringen meer evenwaardig zijn, blijkt rosiglitazon te leiden tot een grotere daling van het HbA_{1c} vergeleken met repaglinide (verschil in HbA_{1c} 0,39%)¹⁹.
- b. De gegevens i.v.m. lichaamsgewicht en optreden van hypoglykemie werden niet statistisch getoetst¹⁹.
- c. Twee RCT's met in totaal 248 patiënten. Perifeer oedeem trad op bij 2-3% van de patiënten in de glitazongroep, vergeleken met 0% van de patiënten met repaglinide (geen statistische toets)¹⁹.

Glitazones versus acarbose

Pioglitazon leidt tot een betere glykemische controle dan acarbose^a. Er zijn geen gegevens met betrekking tot harde eindpunten. Er zijn onvoldoende gegevens over het optreden van oedeem of hartfalen^b.

- a. RCT waarin vergelijkbare doseringen acarbose en pioglitazon vergeleken worden. De daling in het HbA_{1c} was significant groter in de met pioglitazon behandelde groep (1,2% vs. 0,5%)¹⁹.
- b. RCT met 265 patiënten. In de pioglitazongroep trad bij 6 patiënten oedeem en bij 2 patiënten hartfalen op, maar de studie rapporteerde geen gegevens over deze uitkomst in de acarbosegroep¹⁹.

♦ GLINIDEN

Gliniden versus hypoglykemiërende sulfamiden

De sulfamiden en de gliniden verschillen niet significant met betrekking tot glykemische controle en lichaamsgewicht^a. Uit beperkte gegevens blijkt de cardiovasculaire morbiditeit vergelijkbaar tussen beide klassen^b. Beide groepen geneesmiddelen verschillen niet significant met betrekking tot het optreden van hypoglykemie^c.

- a. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 1.443 patiënten waarin een sulfamide vergeleken werd met repaglinide. Er werden geen significante verschillen gevonden voor de controle van het HbA_{1c}; gemiddeld verschil 0,06% (95% BI -0,18 tot 0,30%). Evenmin werd een verschil gevonden voor de evolutie van lichaamsgewicht en BMI¹⁹.

- b. Slechts 2 RCT's met in totaal 1.001 patiënten. De cardiovasculaire morbiditeit was vergelijkbaar tussen beide groepen, maar deze gegevens werden niet statistisch getoetst¹⁹.
- c. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 1.495 patiënten. Er was geen significant verschil tussen sulfamiden en repaglinide met betrekking tot het optreden van hypoglykemie: risicoverschil -0,02 (95% BI -0,02 tot 0,05). Slechts 1 RCT vermeldde het optreden van ernstige hypoglykemie: dit trad in geen van beide groepen op¹⁹.

Repaglinide versus metformine

Het effect van repaglinide op de daling van het HbA_{1c} is vergelijkbaar met dat van metformine^a. Repaglinide leidt tot een grotere toename van het lichaamsgewicht^b. Er zijn geen gegevens met betrekking tot harde eindpunten.

- a. Open-label RCT met 112 patiënten die gedurende 52 weken behandeld werden met repaglinide of metformine. Het HbA_{1c} daalde respectievelijk 0,8% en 0,9% (geen p-waarde voor het verschil tussen de groepen). In beide groepen trad een gewichtsvermindering op (geen statistische toets voor de vergelijking tussen de groepen)³².
- b. Dubbelblinde RCT met 83 patiënten die gedurende 3 maanden behandeld werden met repaglinide of metformine. Het HbA_{1c} daalde respectievelijk 0,4% en 0,3%, hetgeen niet significant verschilde. Vergeleken met metformine, trad bij de patiënten behandeld met repaglinide een gewichtstoename van 3,8 kg (95% BI 2,5 tot 5,2) op³².

♦ ACARBOSE

Acarbose versus hypoglykemiërende sulfamiden

Acarbose en sulfamiden zijn even werkzaam met betrekking tot glykemische controle^{a,b}. Er zijn onvoldoende gegevens over harde eindpunten^c. Er is geen significant verschil wat betreft lichaamsgewicht^d.

- a. Meta-analyse van 8 RCT's met in totaal 596 patiënten. Er bleek geen significant verschil tussen acarbose en sulfamiden met betrekking tot het HbA_{1c} (WMD 0,38%; 95% BI -0,02 tot 0,77%)³³.
- b. In een RCT met 219 patiënten, verschenen na de zoekdatum van de bovenstaande meta-analyse, werd glimepiride vergeleken met acarbose. Na 26 weken bleek glimepiride werkzamer dan acarbose met betrekking tot het HbA_{1c}: een verschil van 0,7% in het voordeel van glimepiride (p=0.014). Hypoglykemie treedt minder vaak op met acarbose¹⁹.
- c. Slechts 1 RCT vermeldde harde eindpunten. De studie vergeleek tolbutamide met acarbose bij 133 patiënten en vond geen significant verschil in totale en diabetesgerelateerde mortaliteit³³.
- d. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 497 patiënten. Wat betreft lichaamsgewicht werd een niet-significant verschil gevonden in het voordeel van acarbose (-1,9 kg; 95% BI -4,01 tot 0,21)^{19,33}.

Acarbose versus metformine

Acarbose en metformine leiden tot een gelijkaardige controle van de glykemie^{a,b}. Er zijn geen gegevens over harde eindpunten. Het effect op het lichaamsgewicht is vergelijkbaar^{a,b}.

- a. Meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 223 patiënten. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen met betrekking tot HbA_{1c}, BMI of lichaamsgewicht. Er zijn geen studies die mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit rapporteren²⁰.
- b. Bijkomende RCT waarin maximale doses acarbose vergeleken werden met submaximale doses metformine. Er werd geen significant verschil gevonden voor HbA_{1c} en lichaamsgewicht. Het aantal hypoglykemieën is "vergelijkbaar" (geen statistische toets)¹⁹.

♦ INSULINE

Insuline als initiële behandeling versus metformine

In de UKPDS-34 studie werden patiënten die metformine kregen, vergeleken met een groep die hetzij insuline, hetzij sulfamiden kreeg²¹. In de statistische analyse werden insuline- en sulfamidepatiënten als één groep beschouwd. Voor de resultaten van deze studie verwijzen we naar p. 13.

Insuline als initiële behandeling versus hypoglykemiërende sulfamiden

Intensieve behandeling met sulfamiden en intensieve behandeling met insuline verschillen niet significant met betrekking tot glykemiecontrole, diabetes-gerelateerde eindpunten, diabetes-gerelateerde en totale mortaliteit. Insulinebehandeling leidt tot een grotere toename van het lichaamsgewicht^a.

- a. UKPDS-33 studie, waarin 3.867 patiënten gedurende 10 jaar hetzij intensief behandeld werden met sulfamiden of insuline of hetzij conventioneel behandeld worden met dieet. Bij vergelijking van de verschillende intensieve behandelingsregimes, werden geen significante verschillen gevonden tussen glibenclamide, chlorpropamide, glipizide en insuline voor de verschillende uitkomsten: HbA_{1c}, diabetesgerelateerde eindpunten, totale en diabetesgerelateerde mortaliteit. Vergeleken met conventionele behandeling, bedroeg de toename van het lichaamsgewicht 1,7 tot 2,6 kg voor de sulfamidegroepen en 4 kg voor de insulinegroep (geen statistische toets voor de vergelijking tussen de intensief behandelde groepen)³⁴.

Intensieve versus minder intensieve insulineschema's.

Een recent verschenen studie onderzocht het toevoegen van verschillende insulinerregimes bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met metformine en sulfamiden. Het toevoegen van een bifasisch combinatiepreparaat of ultrasnelwerkend insuline vóór de maaltijd, bleek te leiden tot een betere controle van de glykemie, vergeleken met het toevoegen van het langwerkend insuline detemir. Dit ging echter ten koste van een grotere gewichtstoename en een hogere incidentie van hypoglykemie^a. Studies met harde eindpunten en gegevens over veiligheid op lange termijn ontbreken. Bij de keuze van een insulineschema, moet ook steeds rekening gehouden worden met de praktische haalbaarheid voor de patiënt.

- a. Open-label RCT met 708 patiënten met type 2-diabetes en onvoldoende glykemische controle ondanks maximale doses metformine en sulfamiden. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met bifasisch insuline aspart (combinatiepreparaat) tweemaal daags, insuline aspart driemaal daags voor de maaltijd of langwerkend insuline detemir eenmaal (zo nodig tweemaal) daags gedurende 3 jaar. De huidige publicatie betreft de gegevens van het eerste jaar. Na 1 jaar behandeling was het HbA_{1c} niet significant verschillend tussen de groep met het combinatiepreparaat (7,3%) en de groep die insuline aspart voor de maaltijden kreeg (7,2%) ($p=0,08$), maar wel significant hoger in de groep die langwerkend insuline kreeg (7,6%; $p<0,001$ voor beide vergelijkingen). De toename van het lichaamsgewicht was het hoogst in de groep die insuline voor de maaltijd kreeg (5,7 kg), maar was ook significant in de groep met het combinatiepreparaat (4,7 kg) en in de groep met het langwerkend insuline (1,9 kg), ($p<0,001$ voor alle vergelijkingen). De incidentie van hypoglykemie was het hoogst in de groep die insuline voor de maaltijd kreeg (12,0 per patiënt per jaar), gevolgd door de groep met het combinatiepreparaat (5,7 per patiënt per jaar) en de groep met het langwerkend insuline (2,3 per patiënt per jaar), ($p<0,05$ voor alle vergelijkingen). Er was geen verschil voor andere ongewenste effecten³⁶.

Insuline-analogen versus conventionele insuline

In de beschikbare studies bij type 2-diabetes blijken de ultrasnelwerkende insulineanalogen insuline lispro, insuline aspart en insuline glulisine geen voordeel te bieden boven conventionele humane insuline met betrekking tot glykemieregeling en het vermijden van hypoglykemie^{a,b}.

- a. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal ongeveer 2.000 patiënten met type 2-diabetes; studieduur minstens 4 weken. Er zijn geen significant verschillen tussen insuline lispro en insuline aspart enerzijds en conventionele humane insuline anderzijds met betrekking tot HbA_{1c} en het aantal hypoglykemieën³⁷.
- b. Meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 881 patiënten. Er werd geen verschil gevonden tussen insuline glulisine en conventionele humane insuline met betrekking tot het HbA_{1c} en de incidentie van hypoglykemie³⁸.

De langwerkende insuline-analogen insuline detemir en insuline glargine zijn in België beschikbaar. Uit het beschikbare onderzoek bij type 2-diabetes blijkt dat de producten weinig voordelen hebben boven isofaan insuline (NPH)^{39,40}. Al dan niet in combinatie met orale antidiabetica, bieden de langwerkende insuline-analogen een gelijkaardige glykemische controle als isofaan insuline (NPH), maar met een iets lagere frequentie van hypoglykemieën^{a,b}. Er zijn geen studies met harde eindpunten en gegevens over veiligheid op lange termijn ontbreken momenteel.

- a. Meta-analyse van 2 RCT's met in totaal 967 patiënten. Insuline detemir werd vergeleken met insuline-isofaan, (NPH) toediening 1 of 2 maal daags, gedurende 24 weken. In 1 studie werd insuline gecombineerd met orale antidiabetica, in de andere studie werd het langwerkend insuline gecombineerd met insuline aspart voor de maaltijd. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden tussen beide insulinegroepen met betrekking tot het HbA_{1c} (WMD= 0,12; 95% BI 0,001 tot 0,23) en de incidentie van ernstige hypoglykemie. De incidentie van nachtelijke hypoglykemie is lager met insuline detemir (RR= 0,63; 95% BI 0,52 tot 0,76). Er zijn geen getoetste gegevens over cardiovasculaire morbiditeit en ongewenste effecten⁴¹.

- b. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 2.902 patiënten. Studieduur minstens 24 weken. Insuline glargine werd vergeleken met insuline-isofaan (NPH) in 1 inspuiting bij het slapen gaan. Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen met betrekking tot controle van het HbA_{1c} of het optreden van ernstige hypoglykemie. Met insuline glargine trad wel minder vaak nachtelijke hypoglykemie op (RR= 0,66; 95% BI 0,55 tot 0,80). Er zijn geen getoetste gegevens over cardiovasculaire morbiditeit en ongewenste effecten⁴¹.

5.2.3. WELKE COMBINATIEBEHANDELINGEN ZIJN BESTUDEERD EN WAT IS HUN WERKZAAMHEID?

♦ COMBINATIES VERSUS MONOTHERAPIE

Hypoglykemiërende sulfamiden plus metformine versus metformine alleen

Behandeling met een combinatie van hypoglykemiërende sulfamiden en metformine leidt tot een grotere daling van het HbA_{1c}, vergeleken met metformine alleen^a. Er zijn weinig gegevens over cardiovasculaire morbiditeit^b. De gewichtstoename is kleiner bij monotherapie met metformine^a. Monotherapie met metformine is geassocieerd met een lagere incidentie van hypoglykemie, vergeleken met de combinatiebehandeling met sulfamiden^c.

- a. Meta-analyse van 11 RCT's, waarvan 10 dubbelblind, met in totaal 2.139 patiënten. De daling van het HbA_{1c} was significant groter met de combinatie van een sulfamide plus metformine vergeleken met metformine in monotherapie (gemiddeld verschil 1,0%; 95% BI 0,76 tot 1,34%). Met betrekking tot het lichaamsgewicht was de combinatie minder gunstig. Metformine in monotherapie leidde tot een kleinere toename van het lichaamsgewicht: gemiddeld verschil tussen beide groepen -2,4 kg (95% BI -3,6 tot -1,1 kg)¹⁹.
- b. Slechts 1 RCT met 110 patiënten rapporteert cardiovasculaire uitkomsten. De cardiovasculaire morbiditeit was vergelijkbaar tussen beide groepen (geen statistische toets)¹⁹.
- c. Meta-analyse van 9 RCT's met in totaal 1.987 patiënten. Monotherapie met metformine bleek gunstiger dan de combinatiebehandeling met een sulfamide met betrekking tot het optreden van hypoglykemie: risicoverschil -0,14 (95% BI -0,21 tot -0,07). Uit 3 studies bleek geen verschil in het optreden van ernstige hypoglykemieën¹⁹.

Hypoglykemiërende sulfamiden plus metformine versus sulfamiden alleen

Behandeling met een combinatie van sulfamiden en metformine leidt tot een grotere daling van het HbA_{1c} dan een sulfamide alleen^{a,b}, maar er wordt geen verschil gevonden voor cardiovasculaire uitkomsten^b. In de UKPDS-studie werd een significante oversterfte vastgesteld bij de combinatiebehandeling, vergeleken met monotherapie met sulfamiden alleen^c. De betekenis hiervan is niet duidelijk; dit vraagt verdere opvolging via geneesmiddelenbewaking. Er zijn geen verschillen tussen combinatie- en monotherapie met betrekking tot microvasculaire uitkomsten^b. Er is geen significant verschil tussen combinatie- en monotherapie met betrekking tot de evolutie van het lichaamsgewicht^{a,b}. Bij monotherapie met sulfamiden treedt minder vaak hypoglykemie op dan bij combinatietherapie met metformine^{a,b,d}.

- a. Meta-analyse van 11 RCT's met in totaal 2.335 patiënten. Deze studies waren alle van eerder korte duur; de UKPDS 28-studie werd niet geïnccludeerd in deze meta-analyse. De daling van het HbA_{1c} was significant hoger met de combinatie van een sulfamide plus metformine vergeleken met een sulfamide in monotherapie (gemiddeld verschil 1,0%; 95% BI 0,67 tot 1,34%). Tien studies rapporteerden gegevens over lichaamsgewicht. Bij het bundelen van de resultaten wordt een niet-significant verschil van 0,05 kg (95% BI -0,5 tot 0,6 kg) gevonden tussen beide groepen.
Acht RCT's met in totaal 1.948 patiënten rapporteren gegevens i.v.m. hypoglykemie. Het risico van hypoglykemie is significant lager bij behandeling met monotherapie: risicoverschil -0,11 (95% BI -0,14 tot -0,07). Uit 2 RCT's blijkt geen verschil met betrekking tot majeure hypoglykemieën¹⁹.
- b. UKPDS 28 studie: open-label RCT met 591 patiënten die gevolgd werden gedurende 3 jaar. Patiënten die ondanks behandeling met maximale doses glibenclamide of chlorpropamide een suboptimale glykemiecontrole hadden (verhoogde nuchtere glykemie, maar geen hyperglycemische symptomen), werden gerandomiseerd naar verdere behandeling met glibenclamide alleen of naar combinatiebehandeling met glibenclamide plus metformine. Na 3 jaar bleek dat de toename van het HbA_{1c} significant kleiner was in de groep die de combinatiebehandeling gekregen had, vergeleken met een sulfamide alleen (0,13 vs. 0,5%; p=0,03). Er is geen verschil tussen beide groepen wat betreft het lichaamsgewicht. In de UKPDS-28 studie bleek de incidentie van hypoglykemie lager met monotherapie, maar dit verschil is niet significant (2,5 vs 4,5%). Evenmin is er een significant verschil met betrekking tot majeure hypoglykemieën⁴².

In de UKPDS-34 studie, die de patiënten opvolgde gedurende 6.6 jaar bleken geen significante verschillen met betrekking tot niet-fataal myocardinfarct, coronairlijden en niet-fataal CVA. Evenmin was er een significant verschil voor perifeer arterieel lijden, microvasculair lijden (retino- en nefropathie) en hartfalen^{19,21}.

- c. *UKPDS-34 studie. In deze RCT werden 537 obese en niet-obese patiënten met inadequate glykemieregeling ondanks maximale doses sulfamiden, gerandomiseerd naar verdere monotherapie met sulfamiden of combinatie van sulfamiden met metformine. De studieduur bedroeg 6.6 jaar. In de combinatiegroep werd een duidelijk totale en diabetesgerelateerde oversterfte vastgesteld (RR van overlijden=1,6 (95% BI 1,02 tot 2,52)^{19,21}.*
- d. *Uit de UKPDS-34 studie blijkt dat na 6.6 jaar in geen van beide groepen dood tgv. hypoglykemie opgetreden is^{19,21}.*

Repaglinide plus metformine versus metformine alleen

Behandeling met een combinatie van repaglinide met metformine leidt tot een grotere daling van het HbA_{1c} dan metformine alleen. Dit gaat wel ten koste van een toename van het lichaamsgewicht en een hoger risico van hypoglykemie^a.

- a. *Twee RCT's met in totaal 142 patiënten. De studieduur bedroeg 16 weken. Repaglinide werd vergeleken met repaglinide plus metformine. De daling van HbA_{1c} was telkens significant groter in de combinatiegroepen vergeleken met metformine. Het lichaamsgewicht nam significant toe in de combinatiegroep, vergeleken met monotherapie. Er werden geen gegevens vermeld over ernstige hypoglykemie^{1,32}.*

Glitazones plus metformine versus metformine alleen

Behandeling met een combinatie van rosiglitazon en metformine leidt tot een grotere daling van het HbA_{1c} dan metformine alleen^a. De beperkte gegevens over cardiovasculaire morbiditeit tonen geen verschil^b. De combinatiebehandeling is geassocieerd met een grotere toename van het lichaamsgewicht^c. Er is geen significant verschil met betrekking tot het optreden van hypoglykemie^d. Oedeem treedt vaker op bij combinatiebehandeling van metformine en een glitazon dan met metformine alleen^e.

- a. *Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 1.423 patiënten. De daling van het HbA_{1c} was significant hoger met de combinatie van rosiglitazon plus metformine vergeleken met metformine in monotherapie (gemiddeld verschil 0,62%; 95% BI 0,23 tot 1%)¹⁹.*
- b. *Uit 3 RCT's met 1.821 patiënten bleek dat de cardiovasculaire morbiditeit vergelijkbaar was tussen beide groepen. Geen enkele studie rapporteert een statistische toets¹⁹.*
- c. *RCT met 339 patiënten. In de groep behandeld met metformine nam het gewicht af met 1,2 kg, in de groep die de combinatiebehandeling kreeg steeg het gewicht met 0,7 tot 1,9 kg, naargelang de dosis¹⁹.*
- d. *In 3 RCT's van korte duur met in totaal 1.557 patiënten werd geen significant verschil gevonden voor de incidentie van hypoglykemie. Ernstige hypoglykemieën werden niet gemeld¹⁹.*
- e. *Drie RCT's met in totaal 1.439 patiënten. De incidentie van oedeem was groter in de groepen behandeld met de combinatie: risicoverschil -2 tot -5,21% in het voordeel van monotherapie met metformine¹⁹.*

Hypoglykemiërende sulfamiden plus glitazones versus sulfamiden alleen

Behandeling met een combinatie van sulfamiden en rosiglitazon leidt tot een grotere daling van het HbA_{1c} dan een sulfamide alleen^{a,b}. Er zijn geen gegevens over mortaliteit of cardiovasculaire morbiditeit. Monotherapie met een sulfamide leidt tot minder gewichtstoename dan een combinatiebehandeling met rosiglitazon^c. Met monotherapie is het risico van hypoglykemie minder groot^d en treedt minder vaak oedeem op^e.

- a. *Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 1.061 patiënten. De daling van het HbA_{1c} was significant hoger met de combinatie van een sulfamide plus rosiglitazon vergeleken met een sulfamide in monotherapie (gemiddeld verschil 1,0%; 95% BI 0,69 tot 1,3%)¹⁹.*
- b. *Dubbelblinde RCT, verschenen na de zoekdatum van bovenstaande meta-analyse, bij 227 ouderen (gemiddelde leeftijd 68 jaar) met type 2-diabetes. Glipizide plus placebo werd vergeleken met glipizide plus rosiglitazon. Beide behandelingen werden getitreerd voor een optimale glykemische controle. Na 24 maanden behandeling was het HbA_{1c} significant lager in de groep die glipizide plus rosiglitazon kreeg. Wegens de hoge studie-uitval en de sterk geselecteerde populatie, zijn de resultaten moeilijk te generaliseren naar de algemene diabetische populatie⁴³.*

- c. Slechts 1 RCT, met 471 patiënten, rapporteerde statistisch getoetste gegevens met betrekking tot lichaamsgewicht: de combinatie bleek minder gunstig. Een sulfamide in monotherapie leidde tot een kleinere toename van het lichaamsgewicht: verschil tussen beide groepen -3,4 kg ($p=0,0001$)¹⁹.
- d. Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 1.028 patiënten. Met monotherapie met een sulfamide trad significant minder vaak hypoglykemie op dan igv. combinatie met rosiglitazon: risicoverschil -0,08 (95% BI -0,15 tot -0,0009)¹⁹.
- e. Drie RCT's met in totaal 1.028 patiënten. De incidentie van oedeem was lager bij monotherapie met sulfamiden, vergeleken met combinatiebehandeling een sulfamide plus een glitazon: risicoverschil -14 tot -6,6%, in het voordeel van de monotherapie¹⁹.

Bestaande hypoglykemiërende behandeling plus pioglitazon versus verderzetten van de bestaande behandeling

De grootste gerandomiseerde studie over de werkzaamheid van pioglitazon op klinische eindpunten bij patiënten met type 2-diabetes en gekend macrovasculair lijden is de PROactive Study^a. De resultaten van deze studie, waaruit de auteurs op basis van significantie van het secundair eindpunt, besloten dat pioglitazon cardiovasculair protectief is, zijn hoogstens richtinggevend wegens het ontbreken van significantie voor het primair eindpunt²⁴.

- a. Dubbelblinde RCT bij 5.238 patiënten met type 2-diabetes en gekend macrovasculair lijden; gemiddelde studieduur 3 jaar; 96% van de patiënten werd reeds behandeld met één/meerdere orale antidiabetica, insuline of combinaties hiervan. Toevoegen van pioglitazon aan deze behandeling werd vergeleken met toevoegen van placebo. Voor het samengesteld primair eindpunt (totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA, acuut coronair syndroom, noodzaak voor arteriële interventie en amputatie boven de enkels), werd geen significant verschil gemeten tussen beide groepen. Voor het samengesteld secundair eindpunt (totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA) bleek toevoegen van pioglitazon superieur (RR= 0,84; 95% BI 0,72 tot 0,98). Hartfalen en oedeem traden vaker op in de met pioglitazon behandelde groep²³.

Hypoglykemiërende sulfamiden plus glitazon versus glitazon alleen

Er is beperkt bewijs dat het toevoegen van een sulfamide aan een behandeling met rosiglitazon leidt tot een betere regeling van de glykemie. Er is weinig informatie over ongewenste effecten^a.

- a. Kleine RCT met 39 patiënten. Het HbA_{1c} was significant lager (0,9%) in de groep behandeld met de combinatie, vergeleken met monotherapie met rosiglitazon. In de groep behandeld met de combinatie van rosiglitazon plus glimepiride trad 1 hypoglykemie op, in de groep behandeld met de monotherapie geen enkele (geen statistische toets)¹⁹.

♦ VERSCHILLENDE COMBINATIES ONDERLING VERGELEKEN

Glitazones plus metformine versus hypoglykemiërende sulfamiden plus metformine

De resultaten van de studies die rosiglitazon plus metformine vergelijken met de combinatie van een sulfamide plus metformine, zijn niet eenduidig wat betreft de werkzaamheid op de glykemieregeling^a. De gewichtstoename is minder groot bij combinatiebehandeling met rosiglitazon, vergeleken met de combinatie met een sulfamide^b. Er zijn weinig gegevens over het optreden van hypoglykemie^c.

- a. Twee dubbelblinde RCT's met in totaal 399 patiënten. Rosiglitazon plus metformine werd vergeleken met hetzij glimepiride, hetzij glibenclamide telkens in combinatie met metformine. De studie met glimepiride vond geen significant verschil tussen beide armen. De studie met glibenclamide vond een significant voordeel van glibenclamide plus metformine vergeleken met de combinatie rosiglitazon plus metformine: 0,04% daling van het HbA_{1c} ($p<0,001$)¹⁹.
- b. In de twee hierboven beschreven RCT's bleek dat de associatie van rosiglitazon plus metformine leidt tot minder gewichtstoename dan de associatie van een sulfamide plus metformine (gemiddeld verschil 1,5 kg)¹⁹.
- c. Slechts 1 RCT met 304 patiënten vermeldt gegevens over hypoglykemie. De studie-uitval wegens hypoglykemie bedroeg 4% met de associatie aan glibenclamide en 3% met de associatie aan rosiglitazon (geen statistische toets). Er traden geen ernstige hypoglykemieën op¹⁹.

Repaglinide plus insuline versus metformine plus insuline

In beperkt onderzoek blijkt de combinatie van repaglinide met insuline minder werkzaam dan de combinatie van metformine met insuline voor het regelen van de glykemie en ze leidt tot een grotere gewichtstoename^a.

- a. *Open-label RCT met 80 patiënten. De combinatie repaglinide plus insuline-isofaan wordt vergeleken met metformine plus insuline-isofaan gedurende 13 weken. In de groep behandeld met de metforminecombinatie daalde het HbA_{1c} met 0,4%, in de repaglinide plus insuline groep steeg het HbA_{1c} met 0,4% (p=0,002 voor het verschil tussen de groepen). Het lichaamsgewicht steeg in beide groepen, maar was significant hoger bij de patiënten die de repaglinidecombinatie kregen: een additionele toename van 1.8 (95% BI 0,7 tot 2,9) kg. Er traden geen ernstige hypoglykemieën op³².*

Combinaties met insuline

In de praktijk wordt insuline meestal pas gestart bij falen van de perorale behandeling. De exacte plaats van insuline in de aanpak van type 2-diabetes is slechts beperkt onderzocht. La Revue Prescrire⁴⁴ en een meta-analyse van de Cochrane groep⁴⁵ probeerden, op basis van het beperkte beschikbare studiemateriaal, richtlijnen hieromtrent te formuleren. Hier bespreken we enkel de studies waarbij combinaties van insuline met orale antidiabetica werden gebruikt. Het betreft hier telkens de overstap naar een behandeling met insuline, alleen of in combinatie, in geval van falen van orale antidiabetica. De onderzochte eindpunten zijn glykemieregeling, evolutie van lichaamsgewicht en optreden van hypoglykemieën. Er zijn geen studies met harde eindpunten.

Bij falen van een orale behandeling, heeft het voordeel om insuline toe te voegen of voegt men beter een ander oraal antidiabeticum toe?

- Bij falen van monotherapie met een oraal antidiabeticum, heeft het toevoegen van insuline geen beter effect op het HbA_{1c} dan het toevoegen van een tweede oraal product.
- Bij falen van een bitherapie met twee orale antidiabetica, is het beter insuline aan deze behandeling toe te voegen dan een behandeling met acarbose, aangezien het effect van acarbose geringer is dan dit van insuline⁴⁴. Met glitazones wordt een gelijkaardige glykemische controle bereikt als met insuline, maar glitazones kunnen mogelijk ernstige ongewenste effecten hebben^{44,46}.

Wanneer men insuline opstart omwille van het falen van een orale behandeling, heeft het dan nog zin de orale behandeling verder te zetten?

Na het toevoegen van insuline isofaan eenmaal daags, blijft het zinvol de orale behandeling met metformine of een sulfamide verder te zetten. Combinatiebehandeling leidt tot een betere glykemieregeling, en minder nood aan insuline dan behandeling met insuline alleen. Combinatiebehandeling leidt niet tot een hogere incidentie van hypoglykemie⁴⁵.

Wordt met verschillende insulinetoeedieningen per dag een betere glykemische controle bereikt dan met 1 toediening per dag? De combinatie van een oraal antidiabeticum plus insuline in 1 toediening 's avonds is even werkzaam als insuline in meerdere toedieningen, terwijl de combinatie van een oraal antidiabeticum plus insuline in 1 toediening 's morgens, minder werkzaam bleek dan insuline in meerdere injecties. De meta-analyse van de Cochrane groep beveelt combinatie van insuline isofaan 's avonds en metformine aan, daar dit leidt tot minder gewichtstoename.

6. Strikte versus minder strikte glykemieregeling

Eén van de kernstudies binnen UKPDS (zie p. 28) vergeleek het effect van diverse intensieve behandelingen met een conventioneel beleid met initieel enkel dieet. In de intensief behandelde groep was het HbA_{1c} na 10 jaar 7% vergeleken met 7,9% in de conventioneel behandelde groep. Ten opzichte van de conventioneel behandelde groep daalde het risico van gelijk welk diabetes-gerelateerd eindpunt (plotse dood, dood door hypo- of hyperglykemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, nierfalen, ...) van 46,0 naar 40,9 per 1.000 patiënten per jaar: men moest 196 patiënten behandelen gedurende 1 jaar om 1 eindpunt te voorkomen. De grootste winst werd behaald voor de microvasculaire eindpunten (retinopathie met noodzaak tot fotocoagulatie, glasvochtbloeding, fataal of niet-fataal nierlijden); het risico hiervoor daalde van 11,4 naar 8,6 per 1.000 patiënten per jaar ($p=0,0099$). Het aantal myocardinfarcten daalde van 17,4 naar 14,7 per 1.000 ($p=0,052$). Het risico van CVA's, amputaties of overlijden ten gevolge van perifere vasculaire lijden was niet significant verlaagd. Tussen de conventioneel behandelde groep en de intensief behandelde groep, waren het aantal diabetes-gerelateerde sterfgevallen (resp. 11,5 versus 10,4 per duizend per jaar) en de totale sterfte (resp. 18,9 versus 17,9 per duizend per jaar) niet significant verschillend. Er was geen verschil in werkzaamheid tussen de verschillende hypoglykemiërende sulfamiden onderling of met insuline.

Een subgroep van obese patiënten ($n=1.704$) kreeg een intensieve behandeling met metformine, insuline of een hypoglykemiërend sulfamide versus een conventionele behandeling met enkel dieet. Enkel in de groep met een strikte glykemiecontrole onder metformine zag men een reductie van de totale mortaliteit, de mortaliteit gerelateerd aan diabetes en de diabetesgerelateerde eindpunten. Dit gunstig effect werd niet bevestigd bij een subgroepanalyse van die patiënten ($n=537$) die behandeld werden met een combinatietherapie van een hypoglykemiërend sulfamide + metformine, gezien de mortaliteit in deze groep hoger was dan bij patiënten behandeld met een hypoglykemiërend sulfamide.

Uit de UKPDS-studies blijkt dat het nut van intensieve behandeling van type 2-diabetes in het voorkómen van macrovasculaire complicaties beperkt is. Dit is mogelijk te verklaren doordat deze populatie slechts een matig verhoogd HbA_{1c} (7,9%) had en er daardoor slechts een geringe daling (naar 7%) kon worden bereikt. Aannemelijk is dat bij een nog betere glykemiecontrole een grotere winst te behalen is^{3,47,48,49}.

Systematische overzichten en klinische studies onderzochten het effect van intensieve regeling van de glykemie met insuline versus conventionele therapie (al of niet met insuline). De resultaten bevestigen de gegevens van de UKPDS-studies, namelijk dat een strikte regeling van de glykemie een reductie geeft van het ontstaan en de progressie van de microvasculaire complicaties. Wat betreft de preventie van de macrovasculaire complicaties zijn de resultaten minder eenduidig. Sommige studies tonen een, zij het niet statistisch significante, reductie van het aantal macrovasculaire eindpunten, andere studies konden geen verschil aantonen^{1,50,51}.

7. Middelen met werking op het incretinesysteem

Hypoglykemiërende middelen met werking op het incretinesysteem bieden een therapeutisch alternatief voor de bestaande middelen bij type 2-diabetes. Incretines zijn darmhormonen die na inname van voeding vrijkomen in de darmwand. Zij stimuleren, afhankelijk van de glucosespiegel, de insulineproductie. Daarnaast hebben ze, afhankelijk van het type, een invloed op de eetlust en de glucagonproductie. De belangrijkste types incretinehormonen zijn glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) en glucagonlike peptide-1 (GLP-1). Incretines worden snel geïnactiveerd door het enzym dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4).

Het incretine-effect blijkt verzwakt te zijn bij patiënten met type 2-diabetes en het beïnvloeden van dit mechanisme biedt therapeutische opties in de behandeling van diabetes type 2. Op dit mechanisme kan op twee manieren ingegrepen worden.

Enerzijds zijn er de *incretinomimetica*, de GLP-1 receptoragonisten, zoals exenatide en liraglutide. Anderzijds zijn er de DPP-4-antagonisten, die via inhibitie van het DPP-4, er voor zorgen dat de inactivatie van de incretines vertraagd wordt. Zo verhoogt de concentratie en verlengt de werking van de lichaamseigen incretines^{82,83}.

7.1. Incretinomimetica

Exenatide is de eerste vertegenwoordiger van de 'incretinomimetica'. Het wordt gebruikt in subcutane injectie voor de behandeling van type 2-diabetes in combinatie met metformine en/of een hypoglykemiërend sulfamide; de dosis van exenatide moet niet aangepast worden in functie van de glykemie⁸⁴.

Liraglutide, eveneens een incretinomimeticum, is momenteel niet beschikbaar⁸⁴. Het product is slechts beperkt onderzocht⁸².

Placebo-gecontroleerd onderzoek

Uit placebo-gecontroleerd onderzoek blijkt dat het toevoegen van exenatide aan een behandeling met orale antidiabetica, leidt tot een extra daling van het HbA_{1c} van ongeveer 1%. Behandeling met exenatide leidt tot een daling van het lichaamsgewicht van 1,5-2,5 kg^{a,d}. De belangrijkste ongewenste effecten zijn van gastro-intestinale aard^d. Vooral misselijkheid treedt zeer frequent op.

De effecten van exenatide op lange termijn, in het bijzonder op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes, evenals de veiligheid op lange termijn zijn niet bekend, waardoor zijn plaats bij de aanpak van type 2-diabetes op dit ogenblik beperkt is⁸⁴.

- Placebo-gecontroleerde RCT met 336 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende glykemische controle bereikten ondanks maximale doses metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met exenatide 5 of 10 µg tweemaal daags of placebo gedurende 30 weken. Op het einde van de studie bereikten significant meer patiënten in de exenatidegroep een HbA_{1c} ≤ 7%, vergeleken met placebo (40% vs 11%; p<0.01). Het toevoegen van exenatide (beide doses) aan de bestaande behandeling leidde tot een significant gewichtsverlies (-2.5 kg)^{86,87}.*
- Placebo-gecontroleerde RCT met 377 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende glykemische controle bereikten ondanks maximale doses sulfamiden. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met exenatide 5 of 10 µg tweemaal daags of placebo gedurende 30 weken. Op het einde van de studie bereikten significant meer patiënten in de exenatidegroep een HbA_{1c} ≤ 7%, vergeleken met placebo: 34% vs 8%; p<0.0001. Het toevoegen van exenatide 10 µg tweemaal daags aan de bestaande behandeling leidde tot een significant gewichtsverlies (-1,6 kg)^{86,87}.*
- Placebo-gecontroleerde RCT met 733 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende glykemische controle bereikten ondanks combinatiebehandeling met maximale doses metformine plus hypoglykemiërende sulfamiden. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met exenatide 5 of 10 µg tweemaal daags of placebo gedurende 30 weken. Op het einde van de studie bereikten significant meer patiënten in de exenatidegroep een HbA_{1c} ≤ 7%, vergeleken met placebo: 30% vs 7%; p<0.0001. Het toevoegen van exenatide (beide doses) aan de bestaande behandeling leidde tot een significant gewichtsverlies (-1,6 kg)^{86,87}.*
- Recente placebo-gecontroleerde RCT met 233 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende glykemische controle bereikten ondanks maximale doses glitazones, met of zonder metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met exenatide 2x10 µg/d of placebo gedurende 16 weken. Vergeleken met placebo, waren het HbA_{1c} (absoluut verschil -0,98%; 95% BI -1,21 tot -0,74) en het lichaamsgewicht (-1,51 kg; 95% BI -2,15 tot -0,88) significant lager. De studie-uitval was significant hoger in de exenatidegroep, vnl. omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten⁸⁸.*

Vergelijkend onderzoek

Het effect van exenatide op de glykemische controle bij patiënten met type 2-diabetes is vergelijkbaar met dat van insuline-analogen. Het toevoegen van exenatide aan een behandeling met orale antidiabetica leidt, in tegenstelling tot het toevoegen van insuline, tot gewichtsverlies. Gastro-intestinale ongewenste effecten komen veel vaker voor bij behandeling met exenatide^{a,b}.

- Open-label RCT bij 551 patiënten die ondanks maximale behandeling met sulfamiden en metformine onvoldoende glykemische controle bereikten. Exenatide 2x10 µg/d werd vergeleken met getitreerde insuline glargine 1x daags. Bij uitkomstmeting na 26 weken behandeling bleek geen verschil in HbA_{1c} tussen beide groepen. Behandeling met exenatide ging gepaard met gewichtsvermindering (-2,3 kg met exenatide versus +1,8 kg met insuline glargine) en met een hogere incidentie van gastro-intestinale ongewenste effecten dan insuline glargine⁸⁹.*
- Open-label RCT bij 501 patiënten die ondanks maximale behandeling met sulfamiden en metformine onvoldoende glykemische controle bereikten. Exenatide 2x10 µg/d werd vergeleken met getitreerde insuline aspart 2x daags. Bij uitkomstmeting na 52 weken behandeling bleek geen verschil in glykemische controle tussen beide groepen. Behandeling met exenatide ging gepaard met significante gewichtsvermindering⁸⁷.*

7.2. DPP-4-antagonisten

Sitagliptine en *vildagliptine* behoren tot de familie van de DPP-4-antagonisten. De producten worden oraal toegediend en zijn geregistreerd voor de behandeling van type 2-diabetes in combinatie met andere orale antidiabetica, indien met deze onvoldoende glykemische controle bereikt wordt. *Vildagliptine* is geregistreerd voor gebruik in toevoeging aan metformine, sulfamiden of glitazones. *Sitagliptine* is enkel geregistreerd als toevoeging aan metformine of een glitazon.

In placebo-gecontroleerd onderzoek blijkt behandeling met *sitagliptine* of *vildagliptine* te leiden tot een daling van het HbA_{1c} van ongeveer 1%, en dit zonder ernstige toename van het lichaamsgewicht of het risico van hypoglykemie^{a,b,c}. Uit beperkt vergelijkend onderzoek blijkt dat *sitagliptine* een vergelijkbare glykemische controle geeft als *glipizide*^d, en dit zonder ernstige toename van het lichaamsgewicht. Dergelijke resultaten worden ook gevonden voor de vergelijking tussen *vildagliptine* en *rosiglitazon*^e. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van *sitagliptine* en *vildagliptine* op lange termijn. Het is momenteel niet geweten of de hypoglykemiërende werking van deze producten zich zal vertalen in een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

- a. *Meta-analyse van 7 RCT's met in totaal 4.190 patiënten. Vier RCT's vergeleken sitagliptine in monotherapie versus placebo. Drie RCT's onderzochten sitagliptine voor de geregistreerde indicatie, nl. in associatie met metformine of pioglitazon. Studieduur 12 tot 52 weken. Vergeleken met placebo, bleek behandeling met sitagliptine te leiden tot een significante daling van het HbA_{1c} (absolute daling 0,74%; 95% BI 0,63 tot 0,84). Er was geen significant verschil tussen sitagliptine en placebo m.b.t. de incidentie van hypoglykemie. In de sitagliptinegroepen was het lichaamsgewicht, vergeleken met placebo, ongeveer een halve kg hoger⁸².*
- b. *RCT verschenen na de zoekdatum van bovenstaande meta-analyse. 714 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks dieet en beweging. Sitagliptine 100 of 200 mg/d werd vergeleken met placebo. Na 24 weken behandeling was het HbA_{1c} significant lager in de sitagliptinegroepen (0,79 tot 0,94%, naargelang de dosering). Er zijn geen gegevens over evolutie van lichaamsgewicht of incidentie van hypoglykemie⁹⁰.*
- c. *Meta-analyse van 9 RCT's met in totaal 1.786 patiënten. Studieduur 12 tot 52 weken. Vergeleken met placebo, leidde behandeling met vildagliptine tot een significante daling van het HbA_{1c} (absolute daling 0,73%; 95% BI 0,52 tot 0,94). Er was geen significant verschil voor de incidentie van hypoglykemie. In de vildagliptinegroepen was het lichaamsgewicht, vergeleken met placebo, ongeveer een halve kg hoger⁸².*
- d. *RCT met 1.172 patiënten met onvoldoende glykemische controle ondanks behandeling met metformine. Patiënten werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met sitagliptine 100 mg/d of glipizide tot 10 mg tweemaal daags. Na 52 weken behandeling bleek sitagliptine niet inferieur aan glipizide m.b.t. het HbA_{1c}. Sitagliptine leidde tot gewichtsverlies (-1.5 kg), met glipizide werd een stijging van het lichaamsgewicht gevonden (+1.1 kg) (p<0.001). Met sitagliptine was de incidentie van hypoglykemie lager dan met het sulfamide. De studie-uitval was groot en de dosering van glipizide vaak submaximaal.^{91,92}*
- e. *RCT met 786 patiënten die behandeld werden met vildagliptine of rosiglitazon in monotherapie. Na 24 weken behandeling werd geen verschil gevonden in beide groepen m.b.t. het HbA_{1c}. In de rosiglitazongroep steeg het lichaamsgewicht met 1.6 kg, met vildagliptine daalde het gewicht lichtjes (-0.3 kg), een significant verschil tussen beide groepen⁹³.*

8. Preventie van cardiovasculair en renaal lijden bij patiënten met type 2-diabetes

Uit klinische studies is gebleken dat het strikt regelen van de glykemie bij patiënten met type 2-diabetes, slechts een beperkt effect heeft in de preventie van cardiovasculair lijden. Naast de glykemieregeling zijn de volgende maatregelen minstens even belangrijk.

8.1. Verandering in leefstijl

Rookstop is belangrijk, gezien het risico van cardiovasculaire incidenten twee maal hoger is bij diabetespatiënten die roken⁵².

Patiënten moeten ook aangespoord worden *voldoende te bewegen* gezien klinische studies een duidelijke relatie aantonen tussen een verlaagd risico van cardiovasculair lijden en lichaamsbeweging.

Als *voeding* raadt men het gebruik van onverzadigde vetzuren (vooral mono-onverzadigde), granen, groenten en fruit aan. De inname van geraffineerde koolhydraten dient beperkt te worden. *Gewichtsdeling* heeft een bewezen gunstig effect op de glykemieregeling bij obese diabetici. Een systematische review bestudeerde het effect van geneesmiddelen in de aanpak van obesitas bij patiënten met diabetes. Behandeling met fluoxetine, orlistat of sibutramine leidde tot een geringe gewichtsdeling en een beperkte daling van het HbA_{1c}^a. Ook met rimonabant werd een daling van het HbA_{1c} aangetoond^b. De veiligheid en langetermijneffecten van deze geneesmiddelen zijn nog onduidelijk⁵⁵.

- a. *Meta-analyse van 14 RCT's met een totaal van 2.231 patiënten; studieduur 26-52 weken. Behandeling met fluoxetine, orlistat of sibutramine leidt tot een beperkte daling van het HbA_{1c} (0,4 tot 1,8% naargelang het gebruikte product)*⁵³.
- b. *Dubbelblinde RCT met 1.047 patiënten met type 2-diabetes en overgewicht of obesitas, die behandeld werden met metformine of een hypoglykemiërend sulfamide. Patiënten kregen advies over dieet en oefentherapie en werden gerandomiseerd naar bijkomende behandeling met rimonabant 5 of 20 mg/d of placebo. Na 1 jaar behandeling was het HbA_{1c} lager in de rimonabantgroepen vergeleken met placebo (-0,2% en -0,7%, naargelang de dosis)*⁵⁴.

8.2. Bloeddrukcontrole

Hypertensie komt 1,5 tot 3 keer vaker voor in de populatie met type 2-diabetes, vergeleken met de groep van vergelijkbare leeftijd zonder diabetes. Onbehandelde hypertensie bij diabetici is geassocieerd met een hoge incidentie van cardiovasculaire incidenten en microvasculair lijden. Deze incidentie neemt nog toe in aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals diabetische nefropathie⁵⁶. Bij de keuze van een antihypertensivum dient vooral het cardiovasculair beschermend effect effect in acht genomen te worden, maar ook het nefroprotectief effect is belangrijk.

8.2.1. WAT IS DE WERKZAAMHEID VAN ANTIHYPERTENSIEVE BEHANDELING OP CARDIOVASCULAIRE EINDPUNTEN?

Wat is de werkzaamheid van antihypertensieve behandeling vergeleken met placebo?

Enkel ACE-inhibitoren, diuretica en sartanen werden onderzocht in placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met type 2-diabetes zonder co-morbiditeit. ACE-inhibitoren, mits voldoende hoog gedoseerd^a, en diuretica^b zijn werkzaam in de preventie van cardiovasculaire incidenten bij patiënten met type 2-diabetes, vergeleken met placebo. Van sartanen kon geen cardiovasculair protectief effect aangetoond worden bij type 2-diabetici^c. In een specifieke populatie van diabetici met hartfalen, blijken β -blokkers te leiden tot een daling van de mortaliteit^d. Er zijn geen placebo-gecontroleerde onderzoeken met calciumantagonisten⁵⁶ of α -blokkers⁵⁶. De combinatie van een ACE-inhibitor en een diureticum leidt tot daling van de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo^e.

- a. *RCT met 3.577 patiënten met diabetes (98% type 2). Ramipril 10 mg/d gedurende 4.5 jaar werd vergeleken met placebo. Het aantal cardiovasculaire uitkomsten was significant verlaagd in de ramiprilgroep (RR= 0,75; 95% BI 0,64 tot 0,88). ACE-inhibitoren leiden vaker tot hoest en angio-oedeem*⁵⁶.

RCT met 4.192 patiënten met type 2 diabetes en vroege nefropathie. Zeer laag gedoseerd ramipril (1.25 mg/d) werd vergeleken met placebo gedurende 4 jaar. Ramipril in zeer lage dosis bleek niet werkzaam in de preventie van terminaal nierlijden, mortaliteit, CVA, hartfalen of AMI^{57,63}.

Meta-analyse van 21 RCT's met in totaal 7.295 patiënten met diabetes, al dan niet hypertensief. Er werd geen significant verschil gevonden tussen ACE-inhibitoren en placebo mbt. totale mortaliteit (RR= 0,91; 95% BI 0,71 tot 1,17). Deze analyse werd gedomineerd door twee grote studies, nl. de hierboven beschreven HOPE- en DIBHYCAR studies. Er werd een aparte analyse uitgevoerd op basis van de onderzochte dosis van de ACE-inhibitor. Een subgroepanalyse van de RCT's die de helft of minder van de maximaal verdragen dosis onderzochten (zoals de DIABHYCAR studie met zeer laaggedoseerd ramipril) werden apart gebundeld (4 RCT's met in totaal 5.261 patiënten). Met lage doses ACE-inhibitoren werd geen significant effect op de mortaliteit gevonden (RR= 1,18; 95% BI 0,41 tot 3,44). Wanneer de studies met maximaal verdragen dosis samengevoegd werden (5 RCT's met in totaal 2.034 patiënten), werd wel een beschermend effect van ACE-inhibitoren gevonden (RR= 0,78; 95% BI 0,61 tot 0,98)⁵⁸.

Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 2.398 patiënten (type niet gespecificeerd) en linker ventrikeldisfunctie. Studieduur en bloeddruk werden niet gerapporteerd. ACE-inhibitoren bleken te leiden tot een (randsignificante) daling van de mortaliteit (RR= 0,84; 95% BI 0,70 tot 1,00)⁵².

- b. Gepredefinieerde subgroepanalyse van een RCT: 583 patiënten met type 2-diabetes en geïsoleerde systolische hypertensie (gemiddeld 170/77 mm Hg). Studieduur 5 jaar. Patiënten in beide groepen ontvingen reeds "usual care" (type antihypertensivum niet gespecificeerd) en werden daarboven gerandomiseerd naar chloortalidon of placebo. Het toevoegen van het diureticum verlaagde het risico van cardiovasculaire incidenten significant (RR=0,66; 95% BI 0,46 tot 0,94)⁵⁶.

RCT met 4.736 patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie, waaronder 799 met type 2-diabetes bij aanvang en 427 mensen die diabetes ontwikkelden tijdens de studie. Gemiddelde leeftijd 72 jaar. Studieduur 14,3 jaar. Interventie: stepped care (chloortalidon 12,5 tot 25 mg) versus placebo, zonodig aangevuld met atenolol. In de totale studiepopulatie leidde "stepped care" (diureticum- gebaseerd) tot een lagere totale mortaliteit, maar niet tot lagere cardiovasculaire sterfte. Bij de diabetici (bij start van de studie of ontwikkeld tijdens de studie) daarentegen, leidde behandeling, gebaseerd op een diureticum, tot een lagere totale mortaliteit (44% versus 52%; hazard ratio= 0,8; 95% BI 0,7 tot 0,95) en lagere cardiovasculaire mortaliteit (20% versus 29%; hazard ratio= 0,7; 95% BI 0,5 tot 0,8)⁵⁹.

- c. RCT met 590 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en microalbuminurie. Irbesartan werd vergeleken met placebo gedurende 2 jaar. Primaire uitkomst van deze studie was het ontstaan van manifeste diabetische nefropathie, maar er werden ook secundaire uitkomsten gerapporteerd. Er werd geen verschil gevonden tussen irbesartan en placebo mbt. niet-fatale cardiovasculaire incidenten. Er traden significant meer ernstige ongewenste effecten op in de irbesartangroep⁵².

Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 3.409 patiënten met diabetes, al dan niet hypertensief. Sartanen werden vergeleken met placebo. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen mbt. de totale mortaliteit (RR= 0,99; 95% BI 0,85 tot 1,17)⁵⁸.

- d. Meta-analyse van 6 RCT's met in totaal 3.230 patiënten met diabetes (type niet gespecificeerd) en congestief hartfalen. Beta-blokkers werden vergeleken met placebo. Studieduur werd niet gerapporteerd. Behandeling met β -blokkers was geassocieerd met een significante daling van de mortaliteit (RR= 0,84; 95% BI 0,73 tot 0,96). Cardiovasculaire uitkomsten werden niet gerapporteerd⁵².
- e. Subgroepanalyse van een RCT: 761 patiënten met diabetes type 1 of 2, al dan niet hypertensief, met CVA of TIA in de anamnese. Perindopril plus zonodig indapamide werd vergeleken met placebo gedurende 3,9 jaar. De incidentie van CVA was significant lager in de groep die actieve behandeling kreeg (12% vs 18%)⁵².

Dubbelblinde RCT met 11.140 patiënten met type 2-diabetes die, onafgezien van hun initiële bloeddrukwaarde of initiële antihypertensieve behandeling, gerandomiseerd werden naar bijkomende behandeling met een vaste associatie van perindopril plus indapamide of naar placebo. Voorafgaande behandeling met ACE-inhibitoren of diuretica moest wel gestopt worden. Gemiddelde studieduur bedroeg 4,3 jaar. Een derde van de patiënten had majeur macrovasculair lijden in de voorgeschiedenis. Het primaire eindpunt was een composiet van majeure micro- en macrovasculaire incidenten. Dit eindpunt werd bereikt bij 15,5% in de actief behandelde groep en bij 16,8% in de placebogroep (hazard ratio= 0,91; 95% BI 0,83 tot 1,00), wat overeenkomt met een NNT=66 (34-1.068) over 5 jaar. De afzonderlijke reducties van micro- of macrovasculair lijden waren niet significant. Het risico van cardiovasculaire mortaliteit (3,8 vs 4,6%) en totale mortaliteit (7,3 vs 8,5%) was telkens significant lager in de actief behandelde groep. Er was geen significant verschil tussen de groepen mbt. deterioratie van retinopathie of nefropathie. Wel was er een significante reductie in het ontwikkelen van microalbuminurie in de actief behandelde groep. De studie vertoont enkele ernstige methodologische tekortkomingen. Zo werd op het einde van de studie vastgesteld dat ook in de placebogroep, 55% van de patiënten behandeld werd met perindopril⁶¹.

Wat tonen de vergelijkende studies tussen verschillende antihypertensiva?

Het is niet duidelijk hoe de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva (diuretica, ACE-inhibitoren, β -blokkers, sartanen) zich verhoudt. Er zijn weinig argumenten voor de superioriteit van een bepaalde klasse. Hoewel in een aantal vergelijkende onderzoeken een voordeel van bepaalde klassen antihypertensiva werd vastgesteld^a, is het niet duidelijk of deze winst onafhankelijk is van de mate van bloeddrukdaling^{52,56,58}.

In de ALLHAT-studie, die door de Amerikaanse overheid gesponsord werd, bleek de werkzaamheid van diuretica en ACE-inhibitoren in de preventie van cardiovasculaire incidenten vergelijkbaar te zijn^b. Een kleinere studie, gesponsord door de producenten van captopril, vond wel een meerwaarde van de ACE-inhibitor ten opzichte van een diureticum^b.

In de UKPDS-studie waren β -blokkers en ACE-inhibitoren even werkzaam in de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en diabetesgerelateerde mortaliteit^c.

Er zijn geen argumenten om sartanen te verkiezen boven ACE-inhibitoren in de preventie van cardiovasculaire mortaliteit^d.

Calciumantagonisten enerzijds en β -blokkers en/of diuretica anderzijds hebben een vergelijkbare werkzaamheid voor de preventie van cardiovasculaire incidenten^e.

Sartanen blijken niet superieur aan calciumantagonisten voor de preventie van cardiovasculaire morbiditeit^f.

In een geselecteerde populatie van diabetici met linkerventrikelhypertrofie (bewezen op ECG), werd een lager risico van cardiovasculaire incidenten vastgesteld met losartan, vergeleken met atenolol^g.

Behandeling met de α -blokker doxazosine blijkt minder werkzaam dan chloortalidon voor de preventie van cardiovasculaire incidenten^h.

Samengevat kan gesteld worden dat er weinig argumenten zijn om een bepaalde klasse antihypertensiva te verkiezen, met uitzondering van α -blokkers die in beperkt onderzoek onvoldoende werkzaamheid konden aantonen. Bij de keuze van een antihypertensivum moet vanzelfsprekend rekening gehouden worden met de ongewenste effecten, eigen aan de verschillende klassen.

- a. RCT met 380 patiënten met type 2-diabetes. Fosinopril werd vergeleken met amlodipine gedurende 2.5 jaar. Er traden significant minder cardiovasculaire incidenten op in de met fosinopril behandelde groep (hazard ratio 0,49; 95% BI 0,26 tot 0,95)⁵⁶.

RCT met 470 patiënten met type 2 diabetes. Enalapril werd vergeleken met nisoldipine gedurende 5 jaar. Het risico van AMI was significant lager in de groep die met enalapril behandeld werd (2% vs 11%). Er waren geen significante verschillen mbt. CVA, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit⁵⁶.

- b. Geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 12.063 patiënten met type 2 diabetes. Lisinopril werd vergeleken met chloortalidon gedurende 4.9 jaar. De incidentie van cardiovasculaire incidenten (coronaire dood, niet-fataal AMI, CVA, angor, hartfalen en perifeer arterieel lijden) was kleiner in de lisinoprilgroep, maar dit was randsignificant (RR= 0,92; 95% BI 0,85 tot 1,00)⁵⁶.

RCT met 572 patiënten met type 2-diabetes en hypertensie, met of zonder een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden. Captopril werd vergeleken met een diureticum en/of β -blokker (producten niet gespecificeerd). Het primaire eindpunt, een composiet van myocardinfarct, CVA en mortaliteit, was significant lager in de captoprilgroep 11,3% vs 17,5%; RR= 0,65 (95% BI 0,43 tot 0,97)⁵².

- c. RCT met 1.148 patiënten met type 2-diabetes. Captopril werd vergeleken met atenolol gedurende 8.4 jaar. Er werd geen significant verschil gevonden mbt. diabetes gerelateerde eindpunten (microvasculair, cardiovasculair of diabetesgerelateerde mortaliteit). Met atenolol werd een iets hogere gewichtstoename en een lichte verhoging van het HbA_{1c} waargenomen tijdens de eerste 4 jaar van de behandeling, maar dit had geen invloed op de reductie van de vasculaire complicaties^{49,56}.
- d. Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 307 patiënten met diabetes en nierlijden. ACE-inhibitoren werden vergeleken met sartanen. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen mbt. totale en cardiovasculaire mortaliteit⁵⁸.
- e. Geprespecificeerde subgroepanalyse bij 5.145 patiënten met type 2-diabetes en minstens 2 bijkomende cardiovasculaire risicofactoren. Studieduur 5.5 jaar. Streefdoel was het bereiken van een bloeddruk < 130/80 mm Hg. Atenolol (waaraan zonodig een diureticum toegevoegd) werd vergeleken met de calciumantagonist amlodipine (waaraan zo nodig de ACE-inhibitor perindopril toegevoegd). Atenolol bleek minder werkzaam dan amlodipine in de preventie van cardiovasculaire incidenten of interventies (19% met atenolol vs 17% met amlodipine; hazard ratio= 1,18; 95% BI 1,01 tot 1,32)⁵⁶.

Geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 1.302 patiënten met diabetes (type niet gespecificeerd). Studieduur niet vermeld. Co-amilozide (een diureticum) werd vergeleken met nifedipine. Er werd geen verschil gevonden mbt. de incidentie van cardiovasculaire incidenten tussen beide groepen⁵⁶.

Geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 12.063 patiënten met type 2-diabetes. Chloortalidon werd vergeleken met amlodipine gedurende 4,9 jaar. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen mbt. cardiovasculaire incidenten (coronaire dood, niet-fataal AMI, CVA, angor, hartfalen en perifere arterieel lijden). Er trad wel significant minder hartfalen op in de groep behandeld met het diureticum⁵⁶.

Subgroepanalyse van een RCT met 6.400 diabetici met hypertensie. Behandeling met de calciumantagonist verapamil werd vergeleken met behandeling met atenolol plus zonodig hydrochloorthiazide en/of trandolapril voor het bereiken van een goede controle van de bloeddruk gedurende 24 maanden. Er werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen voor het primaire samengesteld eindpunt van totale mortaliteit, niet-fataal AMI en niet-fataal CVA⁵².

Meta-analyse van 4 RCT's met 11.973 patiënten met diabetes (type niet gespecificeerd) en hypertensie. Calciumantagonisten werden vergeleken met β -blokkers of diuretica. Er werden geen significante verschillen gevonden voor CVA en coronaire incidenten. Calciumantagonisten waren wel geassocieerd met een hoger risico van hartfalen (OR= 1,33; 95% BI 1,17 tot 1,50)⁵².

RCT met 727 patiënten met diabetes en een diastolische bloeddruk ≥ 100 mm Hg. Gemiddelde studieduur 4,5 jaar. Diltiazem werd vergeleken met "conventionele" behandeling met diuretica, β -blokkers of een combinatie van beide. Er werden geen significante verschillen gevonden mbt. de incidentie van CVA, myocardiinfarct en cardiovasculaire mortaliteit⁵⁶.

RCT met 3.239 patiënten met diabetes (type niet gespecificeerd) en hypertensie, met of zonder diagnose van cardiovasculair lijden. Verapamil werd vergeleken met "conventionele" behandeling met een β -blokker of een diureticum gedurende 3 jaar. Er werden geen significante verschillen gevonden mbt. de incidentie van CVA, myocardiinfarct en cardiovasculaire mortaliteit⁵².

- f. RCT met 1.715 patiënten met type 2-diabetes en hypertensie of manifest nierlijden, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden. Irbesartan werd vergeleken met amlodipine. Er werden geen verschillen gevonden voor totale mortaliteit, myocardiinfarct of CVA. Met irbesartan trad significant minder hartfalen op (10% vs 16%; hazard ratio=0,65 (95% BI 0,48 tot 0,97))⁵².
- g. Geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 1.195 diabetici (type niet gespecificeerd) met linker ventrikel hypertrofie. De β -blokker atenolol werd vergeleken met losartan gedurende 4,7 jaar. In de groep behandeld met het sartaan traden minder cardiovasculaire incidenten op (incidenten per 100 persoonsjaren: 39,2 vs 53,6; RR= 0,76; 95% BI 0,58 tot 0,98)⁵⁶.
- h. Geprespecificeerde subgroepanalyse van een RCT bij 8.664 patiënten met type 2-diabetes. De alfablokker doxazosine werd vergeleken met chloortalidon gedurende mediaan 3,3 jaar. Met doxazosine traden significant vaker cardiovasculaire incidenten op (RR= 1,24; 95% BI 1,12 tot 1,38)⁵⁶.

Strikte versus minder strikte bloeddrukcontrole

Uit de UKPDS-studies is gebleken dat een strikte controle van de bloeddruk (<150/85 mm Hg) geassocieerd is met een lagere incidentie van cardiovasculaire incidenten en met een lagere mortaliteit dan minder strikte bloeddrukcontrole (< 180/105 mm Hg)^{a-c}. De optimale streefwaarden bij diabetici zijn niet duidelijk; er zijn geen studies gevonden die bloeddrukwaarden lager dan 150/75 mm Hg nastreven. De aanbeveling om een waarde lager dan 130/80 mm Hg (en <125/75 mm Hg bij nefropathie) na te streven, is bijgevolg niet gebaseerd op de resultaten van gerandomiseerd onderzoek⁶².

- a. Vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van een RCT die specifieke streefwaarden van bloeddruk vergelijkt. Bij 1.501 patiënten met diabetes (type niet vermeld) en hypertensie werd een diastolische streefwaarde van 90, 85 of 80 mm Hg vergeleken. Gemiddelde studieduur 3,8 jaar. Er werd vastgesteld dat vergeleken met de streefwaarde van 90 mm Hg, het verlagen van de diastolische druk tot 80 mm Hg leidde tot een significante daling van het aantal majeure cardiovasculaire incidenten (RR= 0,49; 95% BI 0,29 tot 0,81). Ook de cardiovasculaire mortaliteit was significant verlaagd (RR= 0,33; 95% BI 0,14 tot 0,78)⁵⁶.

- b. RCT met 1.148 patiënten met type 2 diabetes en hypertensie. Een intensief streefdoel van minder dan 150/85 mm Hg werd vergeleken met een minder strikte bloeddrukcontrole van minder dan 180/105 mm Hg. Na 8,4 jaar behandeling bleek het risico van cardiovasculaire incidenten significant lager in de intensief behandelde groep (RR= 0,66; 95% BI niet gerapporteerd). Ook de frequentie van diabetesgerelateerde mortaliteit en de microvasculaire eindpunten (vnl. nood aan fotocoagulatie van de retina) waren significant lager in de intensief behandelde groep^{56,68}.
- c. RCT met 470 patiënten met type 2 diabetes en hypertensie. Een streefwaarde van 75 mm Hg diastolisch werd vergeleken met een streefwaarde 80-89 mm Hg. Er werd geen significant verschil vastgesteld in progressie van het nierlijden. Evenmin was er een verschil in het aantal cardiovasculaire eindpunten. Toch werd een significante daling van de mortaliteit vastgesteld in de intensief behandelde groep, maar dit kon niet verklaard worden door verschillen in macrovasculaire of microvasculaire eindpunten⁵⁶.

8.2.2. WAT IS DE WERKZAAMHEID VAN ANTIHYPERTENSIEVE BEHANDELING IN DE PREVENTIE EN BEHANDELING VAN NIERLIJDEN BIJ DIABETISCHE PATIENTEN?

Het doel van de behandeling is de preventie van mortaliteit en van de nood aan chronische zorg zoals dialyse of transplantatie, dit alles met zo weinig mogelijk ongewenste effecten⁶³.

De studies over de werkzaamheid van antihypertensiva zijn divers wat hun onderzoekspopulatie betreft. Veel studies includeren zowel patiënten met type 1- als patiënten met type 2-diabetes. Bovendien zijn vaak zowel patiënten mét als patiënten zonder hypertensie ingesloten.

Wat is de werkzaamheid van antihypertensiva, vergeleken met placebo, in de preventie van nierlijden bij patiënten met normale nierfunctie?

In de preventie van microalbuminurie bij diabetici met een normale nierfunctie, hebben enkel ACE-inhibitoren, al dan niet in combinatie met een diureticum, in placebo-gecontroleerd onderzoek bewezen werkzaam te zijn^{a,b}. Verapamil blijkt niet werkzamer dan placebo^c. Andere antihypertensiva werden niet onderzocht voor deze indicatie⁵⁶.

- a. Meta-analyse van normo- en hypertensieve diabetici (vnl. type 2) zonder nierlijden. In 6 RCT's met in totaal 3.840 patiënten werden ACE-inhibitoren vergeleken met controle (placebo of geen behandeling). De grootste en langste studie (HOPE) duurde 4,5 jaar. ACE-inhibitoren verlaagden het risico van ontwikkelen van microalbuminurie (RR= 0,60; 95% BI 0,43-0,84). Dit effect werd gevonden onafhankelijk van het type diabetes, en zowel bij normotensieve als bij hypertensieve patiënten. De bloeddrukdaling was groter in de groep met actieve behandeling. Verdubbeling van het serumcreatinine, totale mortaliteit en frequentie van ongewenste effecten waren niet significant verschillend tussen de groepen⁶⁴.
- b. Dubbelblinde RCT met 11.140 patiënten met type 2-diabetes die, onafgezien van hun initiële bloeddrukwaarde of initiële antihypertensieve behandeling, gerandomiseerd werden naar bijkomende behandeling met een vaste associatie van de ACE-inhibitor perindopril plus het diureticum indapamide of naar placebo. Voorafgaande behandeling met ACE-inhibitoren of diuretica moest wel gestopt worden. Gemiddelde studieduur bedroeg 4,3 jaar. Een derde van de patiënten had majeur macrovasculair lijden in de voorgeschiedenis. Het primaire eindpunt was een composiet van majeure micro- en macrovasculaire incidenten. Dit eindpunt werd bereikt bij 15,5% in de actief behandelde groep en bij 16,8% in de placebogroep (hazard ratio= 0,91; 95% BI 0,83 tot 1,00), wat overeenkomt met een NNT=66 (34-1.068) over 5 jaar. Er was geen significant verschil tussen de groepen mbt. deterioratie van retinopathie of nefropathie. Wel was er een significante reductie in het ontwikkelen van microalbuminurie in de actief behandelde groep. De studie vertoont enkele ernstige methodologische tekortkomingen. Zo werd op het einde van de studie vastgesteld dat ook in de placebogroep, 55% van de patiënten behandeld werd met perindopril^{60,61}.
- c. RCT met 1.209 patiënten met type 2 diabetes en hypertensie, verdeeld over vier behandelingsarmen. Verapamil 240 mg/d gedurende 3 jaar werd vergeleken met placebo. Er was geen significant verschil tussen beide groepen mbt. het optreden van microalbuminurie^{56,65}.

Wat is de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva onderling in de preventie van nierlijden bij patiënten met normale nierfunctie?

Er worden in de grote vergelijkende studies geen relevante verschillen gevonden tussen ACE-inhibitoren, sartanen, calciumantagonisten, diuretica en β -blokkers in de preventie van nierlijden^{a,c,d,e}. In enkele kleine studies bleken ACE-inhibitoren werkzamer dan calciumantagonisten, maar het is niet duidelijk of dit effect onafhankelijk was van de mate van bloeddrukdaling^b. Het is niet bewezen op basis van RCT's dat een strikte bloeddrukcontrole (< 150/85 mm Hg) beter is dan een minder strikte controle (< 180/105 mm Hg) in de preventie van nierlijden bij diabetici met een normale nierfunctie^{f,g}. Toevoegen van een calciumantagonist aan een bestaande behandeling met een ACE-inhibitor blijkt geen extra nefroprotectie te geven^h. Het toevoegen van een ACE-inhibitor aan een bestaande behandeling met een calciumantagonist blijkt wel een meerwaarde te hebbenⁱ.

- a. *Post hoc analyse van de ALLHAT studie, over 3 studie-armen, bij 12.063 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en verminderde glomerulaire filtratie. Studieduur 4,9 jaar. Interventie: amlodipine versus lisinopril. Er bleek geen verschil tussen de behandelingen in de preventie van de ontwikkeling van terminaal nierlijden of een daling van 50% of meer in glomerulaire filtratie⁶⁶.*
- b. *Meta-analyse van 4 RCT's met in totaal 1.210 patiënten. ACE-inhibitoren bleken werkzamer dan calciumantagonisten in de preventie van micro- en macro-albuminurie (RR= 0,58; 95% BI 0,40-0,84). Er was geen verschil tussen beide groepen voor bloeddrukverlagend effect en voor totale mortaliteit⁶⁴.*
- c. *Post hoc analyse van de ALLHAT studie, over 3 studie-armen, bij 12.063 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en verminderde glomerulaire filtratie. Studieduur 4,9 jaar. Interventie: amlodipine versus chloortalidon. Er bleek geen verschil tussen de behandelingen in de preventie van de ontwikkeling van terminaal nierlijden of een daling van 50% of meer in glomerulaire filtratie⁶⁶.*
- d. *Post hoc analyse van de ALLHAT studie, over 3 studie-armen, bij 12.063 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en verminderde glomerulaire filtratie. Studieduur 4,9 jaar. Interventie: lisinopril versus chloortalidon. Er bleek geen verschil tussen de drie behandelingen in de preventie van de ontwikkeling van terminaal nierlijden of een daling van 50% of meer in glomerulaire filtratie⁶⁶.*
- e. *In de in 1998 verschenen UKPDS-studie met 758 hypertensieve patiënten met type 2-diabetes, bleek strikte bloeddrukcontrole met atenolol even werkzaam als strikte controle met captopril voor het verlagen van de incidentie van micro-of macro-albuminurie. Sindsdien werd deze vergelijking niet meer onderzocht^{64,68}.*
- f. *RCT met 1.148 patiënten met type 2 diabetes en hypertensie. Een intensief streefdoel van minder dan 150/85 mm Hg werd vergeleken met een minder strikte bloeddrukcontrole van minder dan 180/105 mm Hg. Na 8,4 jaar behandeling bleek het risico van cardiovasculaire incidenten significant lager in de intensief behandelde groep (RR= 0,66; 95% BI niet gerapporteerd). Er waren geen significante verschillen mbt. deterioratie van de nierfunctie^{56,68}.*
- g. *RCT met 470 patiënten met type 2 diabetes en hypertensie. Een streefwaarde van 75 mm Hg diastolisch werd vergeleken met een streefwaarde 80-89 mm Hg. Er werd geen significant verschil vastgesteld in progressie van het nierlijden. Evenmin was er een verschil in het aantal cardiovasculaire eindpunten. Toch werd een significante daling van de mortaliteit vastgesteld in de intensief behandelde groep, maar dit kon niet verklaard worden door verschillen in macrovasculaire of microvasculaire eindpunten⁵⁶.*
- h. *RCT met 1.209 patiënten met type 2-diabetes en hypertensie, verdeeld over vier behandelingsarmen. Trandolapril gedurende 3 jaar werd vergeleken met de combinatie van trandolapril en verapamil. Er was geen verschil tussen de groepen mbt. het optreden van microalbuminurie (6,0% vs 5,7%, geen statistische toets)^{56,65}.*
- i. *RCT met 1.209 patiënten met type 2-diabetes en hypertensie, verdeeld over vier behandelingsarmen. Verapamil gedurende 3 jaar werd vergeleken met de combinatie van trandolapril en verapamil. Microalbuminurie trad significant vaker op in de groep behandeld met verapamil alleen (11,9% vs 5,7%)^{56,65}.*

Wat is de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva in het tegengaan van deterioratie van de nierfunctie bij diabetici met beginnend nierlijden?

ACE-inhibitoren, mits voldoende hoog gedoseerd^{a,b}, en sartanen^c kunnen de progressie van microalbuminurie tegengaan, vergeleken met placebo. Uit het vergelijkend onderzoek blijkt geen van beide klassen antihypertensiva superieur^{d,e}. Strikte regeling van de bloeddruk kan de progressie naar macroalbuminurie tegengaan^f.

- a. *Meta-analyse van 17 RCT's met in totaal 2.036 patiënten met diabetes. De grootste studie was de HOPE (2000) studie met meer dan duizend patiënten met vnl. type 2-diabetes. Uit de meta-analyse bleek dat ACE-inhibitoren het risico van progressie van micro-albuminurie naar macro-albuminurie significant verlagen (RR= 0,45; 95% BI 0,29 tot 0,69)⁵⁸.*

- b. RCT met 4.192 patiënten met type 2-diabetes en vroege nefropathie. Zeer laag gedoseerd ramipril (1.25 mg/d) werd vergeleken met placebo gedurende 4 jaar. Ramipril in zeer lage dosis bleek niet werkzaam in de preventie van terminaal nierlijden, mortaliteit, CVA, hartfalen of AMI^{57,63}.
- c. Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 761 patiënten. Patiënten behandeld met sartanen vertoonden een significant lager risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie (RR= 0,49; 95% BI 0,32 tot 0,75)⁵⁸.
- d. Meta-analyse van diabetici met beginnend nierlijden. In 4 RCT's met in totaal 14.437 patiënten bleken ACE-inhibitoren en sartanen niet superieur aan andere actieve medicatie voor het tegengaan van terminale nierinsufficiëntie: RR= 0,89 (95% BI 0,74 tot 1,07). Evenmin bleek uit 6 RCT's met in totaal 3.044 patiënten een effect op het tegengaan van de verdubbeling van het serumcreatinine: RR= 1,09 (95% BI 0,55 tot 2,15)⁶⁹.
- e. RCT met 250 patiënten met type 2-diabetes, milde tot matige hypertensie en micro-albuminurie. Telmisartan 80 mg/d werd vergeleken met enalapril 20 mg/d gedurende 5 jaar. Er werd geen verschil gevonden in evolutie van de nierfunctie (glomerulaire filtratie rate, albuminurie en serumcreatinine). In deze studie was telmisartan maximaal gedoseerd, terwijl dit bij enalapril niet het geval was^{63,70}.
- f. RCT met 480 patiënten met type 2-diabetes, vroege nefropathie en bloeddruk binnen de normale waarden. De onderzochte behandelingen waren: een strikte daling van de diastolische bloeddruk (10 mm Hg lager dan aanvankelijk) versus een matig streefcijfer van diastolische bloeddruk (80-89 mm Hg). In de groep die intensief behandeld werd trad minder vaak progressie op naar macroalbuminurie (grafische voorstelling; $p=0.02$)⁶³.

Wat is de werkzaamheid van de verschillende antihypertensiva in het tegengaan van terminaal nierlijden bij diabetici met gevorderde nefropathie?

Sartanen kunnen, bij patiënten met diabetes en gevorderde nefropathie, evolutie naar terminaal nierlijden afremmen, vergeleken met placebo^a. Andere antihypertensiva werden niet vergeleken met placebo voor deze indicatie⁶³. Uit vergelijkend onderzoek blijken sartanen en ACE-inhibitoren vergelijkbaar in hun effect op de mortaliteit in een populatie met gevorderd nierlijden^b.

- a. Meta-analyse van 5 RCT's met in totaal 3.409 patiënten met type 2-diabetes en gevorderde nefropathie. Er werd geen verschil gevonden tussen sartanen en placebo mbt. totale mortaliteit. Sartanen bleken wel werkzaam in het tegengaan van progressie naar terminaal nierlijden (ESRD) (13.3% vs. 12.7%; RR= 0,78; 95% BI 0,67 tot 0,91)⁵⁸.
- b. Meta-analyse van 3 RCT's met in totaal 307 diabetici met gevorderde nefropathie. Er werd geen verschil gevonden tussen sartanen en ACE-inhibitoren mbt. totale mortaliteit (3.8% vs 4,0%; RR= 0,92; 95% BI 0,31 tot 2,78). Gezien dit brede betrouwbaarheidsinterval, kon deze meta-analyse onmogelijk eventuele grote verschillen tussen de groepen uitsluiten. Er zijn geen gegevens over de evolutie naar terminaal nierlijden⁶³.

8.3. Behandeling van dyslipidemie

De beslissing tot behandeling van dyslipidemie bij type 2-diabetici wordt gesteld op basis van de lipidenspiegels en van het globale cardiovasculaire risico van de patiënt. De classificatie van het cardiovasculaire risico en de streefwaarden voor lipiden verschillen tussen Amerikaanse, Britse en Europese richtlijnen. In de Amerikaanse en Britse richtlijnen werd gepoogd een risicostatificatie uit te voeren, om zo te bepalen welke patiënt met diabetes het meeste baat zou hebben van behandeling. Dit is ook het standpunt van een recent gepubliceerde Belgische richtlijn, waar patiënten met type 2-diabetes beschouwd worden als patiënten met een hoog cardiovasculair risico indien ze, naast diabetes, minstens één bijkomende risicofactor hebben⁷¹. In de Europese richtlijn daarentegen worden alle patiënten met type 2-diabetes beschouwd als behorend tot de hoogrisicopopulatie⁷². Toch blijft het raadzaam om bij elke persoon individueel de verhouding van kosten (ongewenste effecten) en baten (preventie van cardiovasculaire incidenten) te bepalen⁷³.

Statines

Statines blijken werkzaam in de cardiovasculaire preventie, zowel primair^{a,d} als secundair^{e,f}, bij patiënten met type 2-diabetes en *verhoogd cardiovasculair risico*. De meeste gegevens komen uit subgroepanalyse van algemene studies omtrent cardiovasculaire preventie⁷². Slechts 1 RCT werd uitgevoerd bij een exclusief diabetische populatie (CARDS)⁶. De patiënten in deze studies hadden allen, naast type 2-diabetes, andere cardiovasculaire risicofactoren. Slechts 1 RCT onderzocht de werkzaamheid van een statine bij diabetici met een *laag cardiovasculair risico* en deze kon geen werkzaamheid van atorvastatine aantonen⁹.

De beslissing om bij een patiënt met diabetes al dan niet te starten met een statine, wordt best gemaakt op basis van het globaal vasculair risico van de patiënt en niet enkel op basis van het cholesterolgehalte⁷⁷.

- a. Meta-analyse van 6 RCT's in primaire preventie. Statines (pravastatine, simvastatine, atorvastatine en lovastatine) werden vergeleken met placebo voor het samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, AMI, CVA, revascularisatie en instabiele angor. Geen enkele studie werd uitgevoerd bij een uitsluitend diabetische populatie. De resultaten zijn het gevolg van subgroepanalyse. M.b.t. primaire preventie wordt een $RR=0,78$ (95% BI 0,67 tot 0,89) berekend, wat overeenstemt met een $NNT=35$ voor 4.3 jaar behandeling⁷².
- b. RCT naar primaire preventie bij 2.532 patiënten met type 2-diabetes, hypertensie en minstens 2 andere cardiovasculaire risicofactoren (subgroepanalyse van de ASCOT-LAA studie). Vergeleken met placebo, bleek behandeling met atorvastatine 10 mg/d gedurende 3 jaar te leiden tot een significante daling van het aantal cardiovasculaire incidenten en interventies: Hazard ratio= 0,77 (95% BI 0,61 tot 0,98)⁷².
- c. Placebo-gecontroleerde RCT met 2.838 patiënten met type 2-diabetes, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden, zonder een hoog LDL-cholesterol (160 mg% of lager) en met minstens één extra cardiovasculaire risicofactor; atorvastatine 10 mg/dag gedurende 4 jaar. Behandeling met atorvastatine leidde tot een significante daling van het aantal ernstige coronaire incidenten (5,8% vs. 9%; $NNT=122$ /jaar), revascularisaties of CVA (1,5% vs. 2,8%; $NNT=300$ /jaar). Met betrekking tot de totale mortaliteit is er geen significant verschil. Er traden niet meer ongewenste effecten op in de groep behandeld met het statine^{74,75}.
- d. Subgroepanalyse van een RCT naar primaire preventie met 5.963 patiënten met type 2-diabetes zonder voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden. Simvastatine 40 mg/d leidde, in vergelijking met placebo, tot een statistisch significante daling van het aantal majeure cardiovasculaire incidenten ($NNT=20$ voor 4.8 jaar behandeling)^d.
- e. Meta-analyse van 8 RCT's in secundaire preventie. Statines (pravastatine, simvastatine, lovastatine en fluvastatine) werden vergeleken met placebo voor het samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, AMI, CVA, revascularisatie en instabiele angor. Geen enkele studie werd uitgevoerd bij een uitsluitend diabetische populatie. De resultaten zijn het gevolg van subgroepanalyse. M.b.t. secundaire preventie wordt een $RR=0,76$ (95% BI 0,59 tot 0,93) berekend, wat overeenstemt met een $NNT=14$ voor 4.9 jaar behandeling⁷².
- f. Subgroepanalyse bij 1.077 patiënten met type 2-diabetes. Pravastatine 40 mg/d gedurende 6 jaar werd vergeleken met placebo. Het aantal cardiovasculaire incidenten bedroeg 45% in de groep behandeld met pravastatine vergeleken met 53% in de placebogroep ($p<0.008$; $NNT=13$). Voor het aantal CVA's bedroeg de NNT 53⁷².
- g. Dubbelblinde RCT met 2.140 patiënten met type 2-diabetes, laag cardiovasculair risico en zonder hoog LDL-cholesterol. Atorvastatine 10 mg/d werd vergeleken met placebo voor de secundaire (20%) en primaire preventie (80%) van cardiovasculaire incidenten. Primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt: vasculaire sterfte, niet-fataal AMI, niet-fataal CVA, recanalisatie, CABG, reanimatie na hartstilstand en deterioratie van instabiele angor. Na 4 jaar was het primaire eindpunt bereikt bij 14% van de patiënten behandeld met atorvastatine en bij 15% in de placebogroep, een niet-significant verschil ($RRR=10\%$; 95% BI - 12 tot 27). Evenmin waren er significante verschillen voor fataal en niet-fataal AMI en voor de verschillende secundaire eindpunten⁷⁶.

Fibraten

De werkzaamheid van fibraten in de aanpak van dyslipidemie bij patiënten met type 2-diabetes en verhoogd cardiovasculair risico is minder goed onderbouwd. Behandeling met fenofibraat bij patiënten met type 2-diabetes en hyperlipemie, leidt niet tot een lagere frequentie van coronaire incidenten^a. Er zijn geen gegevens m.b.t. mortaliteit. Bezafibraat is slechts beperkt onderzocht^b. De studies met gemfibrozil (sinds 1997 niet meer beschikbaar in België) zijn niet eenduidig^c.

- a. Dubbelblinde RCT bij 9.795 patiënten met type 2-diabetes en hyperlipemie; gemiddelde studieduur 5 jaar; behandeling met fenofibraat versus placebo. Primair eindpunt is een samengesteld eindpunt van eerste myocardiinfarct en coronaire sterfte. Na 5 jaar behandeling was er geen verschil tussen beide groepen voor het primair eindpunt. Ook de totale mortaliteit verschilde niet. Er was wel een geringe daling voor het secundair eindpunt (totaal aantal cardiovasculaire incidenten: cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct, CVA, revascularisatie) in het voordeel van fenofibraat (hazard ratio= 0,89; 95% BI 0,80 tot 0,99)⁷⁸.
- b. RCT met slechts 164 patiënten met type 2-diabetes. Bezafibraat 400 mg/d werd vergeleken met placebo. Cardiovasculaire morbiditeit was in deze studie slechts een secundair eindpunt. De resultaten moeten bijgevolg met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Na 3 jaar bedroeg het aantal cardiovasculaire eindpunten 6% in de groep behandeld met bezafibraat versus 19% in de placebogroep ($RR=0,32$; 95% BI 0,12 tot 0,83; $NNT=8$ voor 3 jaar behandeling)⁷².
- c. Twee RCT's, waarin gemfibrozil vergeleken werd met placebo, hadden een subgroep van patiënten met type 2-diabetes. In de eerste RCT bij 769 patiënten bleek dat gemfibrozil gedurende 5.1 jaar significant de incidentie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit verlaagt. De tweede RCT met 135 patiënten vond geen significant voordeel van gemfibrozil gedurende 5 jaar⁷².

Gecombineerde behandeling

Een aantal RCT's onderzocht de potentiële meerwaarde van het toevoegen van ezetimibe of een fibraat aan behandeling met een statine bij patiënten met type 2-diabetes. Deze combinatiebehandelingen leiden tot een betere controle van de lipidenwaarden, maar er is geen bewijs dat dit resulteert in een daling van het aantal cardiovasculaire incidenten⁷².

Strikte versus minder strikte regeling van de lipiden

Het streefniveau van LDL-cholesterol^{a,b} en de optimale dosis statines^c zijn slechts beperkt onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes. Het advies om zeer lage cholesterolspiegels na te streven, is niet onderbouwd door RCT's.

- a. RCT met 116 patiënten met type 2-diabetes en cardiovasculair lijden. Agressieve verlaging van het LDL-cholesterol (60-85 mg/dl) werd vergeleken met matige verlaging (130-140 mg/dl). De hypolipemiërende behandeling was lovastatine, zonodig aangevuld met cholestyramine gedurende 4 jaar. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de intensief en minder intensief behandelde groep m.b.t. mortaliteit en myocardinfarct. Deze studie had, omwille van de kleine omvang, waarschijnlijk te weinig power⁵².
- b. Subgroepanalyse van een RCT met 313 patiënten met diabetes en cardiovasculair lijden. Atorvastatine met als streefdoel LDL-cholesterol <100 mg/dl werd vergeleken met "usual care" gedurende 3 jaar. In de groep die "usual care" kreeg van de huisarts, kreeg 14% hypolipemiërende middelen. De totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, instabiele angor, hartfalen, CVA en revascularisatie kwamen significant minder vaak voor in de intensief behandelde groep⁵².
- c. Subgroepanalyse van een RCT met 199 ouderen (>60 jaar) met diabetes. Lage dosis pravastatine 5 mg/d werd vergeleken met standaarddosis pravastatine 10-20 mg/d gedurende 4 jaar. Er was geen significant verschil tussen beide groepen mbt. cardiovasculaire incidenten⁵².

Varia

Behandeling met visolie bleek geassocieerd met een daling van de triglyceriden, maar ook met een stijging van het LDL-cholesterol bij patiënten met type 2-diabetes. Er zijn geen studies met omega-3 vetzuren met harde eindpunten⁷².

In een RCT met 146 patiënten met type 2-diabetes, bleek nicotinezuur te leiden tot een beter lipidenprofiel, maar de studie rapporteerde geen harde eindpunten.

Noch anionenuitwisselaars (colestyramine, colestipol), noch ezetimibe in monotherapie werden onderzocht bij patiënten met type 2-diabetes⁷².

8.4. Rol van anti-aggregantia

Op basis van gegevens uit epidemiologisch onderzoek en omwille van het hoog cardiovasculair risico van diabetespatiënten, raden richtlijnen het gebruik van acetylsalicylzuur in anti-aggregerende dosis aan. De schaarse gegevens uit gecontroleerd onderzoek specifiek bij diabetici, tonen echter geen cardiovasculaire winst aan bij deze patiënten^{a-d}. Uitgebreidere studies hieromtrent zijn nodig.

- a. Systematische review van 9 RCT's (onderdeel van een grotere meta-analyse over cardiovasculaire preventie) met in totaal 4.961 diabetici (type diabetes niet gespecificeerd) en gekend cardiovasculair lijden. Behandeling met bloedplaatjesremmers (grotendeels acetylsalicylzuur 75-1500 mg/d) werd vergeleken met placebo. Het primair eindpunt was samengesteld uit niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, vasculaire mortaliteit of dood door onbekende oorzaak. Behandeling met anti-aggregantia bleek niet te leiden tot een significante daling van het aantal cardiovasculaire eindpunten (15,7 vs 16,7%; RR= 0,94; 95% BI 0,83 tot 1,07). Uit de volledige meta-analyse bleek dat behandeling met acetylsalicylzuur leidt tot een significant toegenomen risico van majeure extracraniele bloeding en hemorragisch CVA⁵².
- b. De grootste RCT uit deze meta-analyse vergeleek acetylsalicylzuur 650 mg/d met placebo gedurende 5 jaar. Het betrof hier patiënten met type 1 of type 2 diabetes. Er werd geen verschil gevonden m.b.t. fataal en niet-fataal myocardinfarct of CVA tussen beide groepen⁵².
- c. RCT die niet in bovenstaande meta-analyse opgenomen was. Subgroep van 533 mannelijke artsen met diabetes, maar zonder diagnose van cardiovasculair lijden. Hoewel in de volledige studie bleek dat acetylsalicylzuur werkzaam was in de preventie van myocardinfarct, kon dit niet gevonden worden in de subgroep met diabetes⁷⁹.

- d. RCT die verscheen na de afsluitdatum van bovenstaande meta-analyse. Acetylsalicylzuur werd vergeleken met placebo bij 1.031 patiënten met type 2-diabetes en zonder voorgeschiedenis van majeure cardiovasculaire incidenten. Er was geen significant verschil tussen beide groepen met betrekking tot cardiovasculaire mortaliteit, CVA of myocardinfarct. Er traden significant meer bloedingen op in de met acetylsalicylzuur behandelde groep (1,9% vs 0,2%; $p=0,007$)⁵².

Clopidogrel is niet onderzocht in placebo-gecontroleerde RCT's bij patiënten met type 2-diabetes. Er werd evenmin vergelijkend onderzoek gevonden met clopidogrel bij patiënten met type 2-diabetes, tenzij in een acute setting: recent na CVA of AMI, of bij patiënten met onstabiele angor of non-Q wave myocardinfarct⁵². De plaats van clopidogrel bij diabetici is dus onduidelijk.

Er werden geen RCT's gevonden met andere anti-aggregantia zoals *dipyridamol* en *ticlopidine*, in monotherapie of in combinatie, voor de preventie van cardiovasculaire incidenten bij type 2-diabetici.

8.5. Wat is het effect van een zeer intensieve, doelgerichte, multifactoriële interventie op het optreden van cardiovasculaire complicaties bij diabetes type 2-patiënten met microalbuminurie?

Een zeer intensieve, multifactoriële aanpak van de verschillende risicofactoren voor cardiovasculair lijden bij diabetespatiënten met microalbuminurie, kan het risico van cardiovasculair lijden met de helft doen afnemen in vergelijking met een meer conventionele behandeling. Verder onderzoek moet aantonen hoe dit in de praktijk kan worden geïmplementeerd^a.

- a. RCT met 80 patiënten met type 2-diabetes en microalbuminurie. Conventionele behandeling werd vergeleken met intensieve behandeling bestaande uit aanpassing van de leefstijl in combinatie met strikte glykemie-, bloeddruk-, lipiden- en nierfunctieregeling. Alle patiënten uit de interventiegroep kregen additioneel acetylsalicylzuur ter secundaire preventie. Na een gemiddelde follow-up van 7,8 jaar zag men voor de interventiegroep een significante daling van de HbA_{1c}-waarden, de bloeddruk en de albuminurie in combinatie met een verbetering van het lipidenprofiel. Het risico van cardiovasculaire en microvasculaire eindpunten was met ongeveer 50% gedaald^{80,81}.

- Rond de jaren tachtig werd de UKPDS-studie in het Verenigd Koninkrijk opgestart om na te gaan of het behouden van de glykemie onder 108 mg/dl de morbiditeit en mortaliteit van type 2-diabetes gunstig beïnvloedt en welke middelen daarbij de voorkeur verdienen (insuline of orale hypoglykemiërende middelen).
- De studie startte in 1977 met een pilootproject in 5 centra, en nadien in 15 centra (1982). In 1987 werden nog eens 8 nieuwe centra toegevoegd. Tussen 1977 en 1991 werden in totaal 5.102 patiënten (tussen 25 en 65 jaar) opgenomen. Deze patiënten kregen gedurende de eerste 3 maanden een dieetadvies. Na 3 maanden dieet bleven 4.209 patiënten een verhoogde glykemie behouden (nl. tussen 108 en 270 mg/dl).
- De 2.505 patiënten zonder overgewicht werden gerandomiseerd over 3 groepen: strikte glykemiecontrole met insuline (30%), strikte controle met een hypoglykemiërend sulfamide (40%) en minder strikte controle oorspronkelijk alleen via dieet (30%) .
- De 1.704 obese patiënten werden gerandomiseerd over 4 groepen: strikte controle met insuline (24%), strikte controle met een hypoglykemiërend sulfamide (32%), strikte controle met metformine (20%) en minder strikte controle oorspronkelijk alleen met dieet (24%).
- In de groepen met een strikte glykemiecontrole trachtte men de nuchtere glykemie onder 108 mg/dl te houden en voor de patiënten onder insuline, de preprandiale glykemie tussen 72 en 126 mg/dl. In de groepen met minder strikte glykemiecontrole werd medicamenteuze therapie toegevoegd bij een nuchtere glykemie boven 270 mg/dl en de dosis werd zo aangepast dat overdreven hyperglykemie niet optrad en de nuchtere glykemie onder 270 mg/dl bleef.
- De *primaire eindpunten* waren een eerste complicatie onmiddellijk gerelateerd aan diabetes (dodelijke complicaties, cardiovasculaire, renale of oculaire complicaties), diabetesgerelateerde mortaliteit en totale mortaliteit. De *secundaire eindpunten* waren microangiopathie (nierinsufficiëntie, retinopathie, glasvochtbloeding), myocardinfarct, CVA, amputatie van minstens één teen, overlijden gerelateerd aan perifere arteriopathie.
- De mediane follow-up periode bedroeg 10 jaar. Op het einde van de studie was 2% van de patiënten verloren uit de follow-up en kon men 2,4% van de patiënten niet onderzoeken op diabetesgerelateerde morbiditeit (analyses werden uitgevoerd volgens het 'intention to treat' principe).
- Naast de effecten van een strikte glykemieregeling onderzochten de UKPDS-studies ook de relatie tussen een strikte regeling van de bloeddruk, via β -blokkers of ACE-inhibitoren, en het risico van micro- en macrovasculaire complicaties^{67,68}.

	Ongewenste effecten	Contra-indicaties / Voorzorgen	Interacties ¹
hypoglykemiserende sulfamiden	- Hypoglykemie - Gewichtstoename - Gastro-intestinale klachten, overgevoelighedsreacties - Zeldzaam: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen	Contra-indicaties - Ernstige nier- en leverfunctiestoornissen - Zwangerschap en borstvoeding	- Verhoogd hypoglykemiserend effect bij gebruik van anabole steroïden, alcohol, coumarinderivaten, fibraten, mono-amine-oxidase-inhibitoren, salicylaten in hoge dosis, sulfonamiden - Verlaagd hypoglykemiserend effect bij gebruik van corticosteroiden, hormonale anticonceptiva, rifampicine, thiaziden - Vertraagde afbraak van coumarinderivaten, waardoor toename van het bloedingsrisico
metformine	Zeer vaak (> 10%): gastro-intestinale klachten (nausea en diarree) Vaak (bij 3%): metaalsmaak Zelden (0,03 gevallen/1000 patiëntjaren), vooral bij verminderde nierfunctie: levensbedreigende melkzuuracidose	Contra-indicaties - Nier- en leverlijden - Hartfalen, recent myocardinfarct - Respiratoire insufficiëntie - Dehydratie - Alcoholisme - Zwangerschap en borstvoeding Voorzorgen De behandeling 48 uur vóór en na algemene anesthesie onderbreken.	Verhoogd risico van melkzuuracidose bij het begin van een behandeling met antihypertensiva, diuretica of NSAID's
acarbose	Zeer vaak (> 10%): flatulentie. Vaak (1-10%): diarree en buikpijn Soms (0,1-1%): misselijkheid. Zelden (0,01-0,1%): gestoorde leverfunctietesten Zeer zelden (< 0,01%): - Overgevoelighedsreacties thv. de huid - Oedeem, (sub)ileus, hepatitis, geelzucht (fulminante hepatitis met fatale afloop is gemeld).	Contra-indicaties - Ernstige nierfunctiestoornissen - Leverlijden - Zwangerschap en borstvoeding - Chronisch darmlijden	Interacties - Verlaagd hypoglykemiserend effect bij gebruik van adsorbentia, colestyramine of spijsverteringsenzymen
repaglinide	Zelden (0,01-0,1%): - Hypoglykemie - Buikpijn en misselijkheid - Overgevoelighedsreacties thv. de huid - Voorbijaande visusstoornissen Zeer zelden (< 0,01%): - Gastro-intestinale klachten - Vasculitis en andere veralgemeende overgevoelighedsreacties - Matige verhoging van de leverenzymen	Contra-indicaties - Ernstige leverfunctiestoornissen - Zwangerschap en borstvoeding Voorzorgen Repaglinide is niet onderzocht bij ouderen boven de 75 jaar.	- Verhoogd hypoglykemiserend effect bij gebruik met ACE-inhibitoren, alcohol, anabole steroïden, MAO-remmers, niet-selectieve β-blokkers, NSAID's, salicylaten, CYP2C8- en CYP3A4-inhibitoren - Verlaagd hypoglykemiserend effect bij gebruik met corticosteroiden, orale anticonceptiva, schildklierhormonen, sympathicomimetica en thiaziden

glitazones	Vaak (1-10%): - Perifeer oedeem, gewichtstoename - Milde anemie - Coronaire ischemie (rosiglitazon) - Hypoglykemie (in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide) Zelden (0,01-0,1%): - Hartfalen, longoedeem, macula-oedeem - Hepatocellulaire disfunctie en verhoging leverenzymen - Toegenomen incidentie van fracturen Zeer zelden (< 0,01%): anafylactische reactie, angio-oedeem, urticaria, vochtretentie met gewichtstoename.	Contra-indicaties - Anamnese van hartfalen (NYHA-klasse I tot IV) - Leverinsufficiëntie - Zwangerschap en borstvoeding - Niet gebruiken in combinatie met insuline vanwege het verhoogde risico van hartfalen. Voorzorgen - Controle van de leverenzymen wordt aanbevolen.	- Verhoogd hypoglykemiërend effect bij gebruik met CYP2C8-inhibitoren - Verlaagd hypoglykemiërend effect bij gebruik met CYP2C8-induceerders
insuline	- Hypoglykemie - Gewichtstoename - Vorming van circulerende antilichamen - Lipodystrofie op de plaats van injectie	Contra-indicaties	- Verhoogd hypoglykemiërend effect bij gebruik van ACE-inhibitoren, alcohol, amityptiline, anabole steroïden, acetylsalicylzuur, β-blokkers, disopyramide, mono-amino-oxidase-inhibitoren, mebendazol, sommige tetracyclines - Verlaagd hypoglykemiërend effect bij gebruik van chloorpromazine, diltiazem, nifedipine, corticosteroiden, lithium, thiaziden, thyroidhormoon
exenatide	Zeer vaak ($\geq 1/10$): - Hypoglykemie (in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide) - Misselijkheid, braken, diarree Vaak ($\geq 1/100$ en < 1/10): - Verminderde eetlust - Hoofdpijn, duizeligheid - Dyspepsie, buikpijn - Asthenie - Hyperhydrose	Contra-indicaties - Ernstige nierinsufficiëntie - Ernstig gastro-intestinaal lijden - Zwangerschap en borstvoeding Voorzorgen Gelijktijdig gebruik van insuline, repaglinide of acarbose wordt niet aanbevolen.	- Vertragend effect van exenatide op de maaglediging, met mogelijke invloed op de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen
sitagliptine	Vaak ($\geq 1/100$ en < 1/10): - Misselijkheid, diarree - Hypoglykemie (in combinatie met een glitazon) - Perifeer oedeem (in combinatie met een glitazon) Soms ($\geq 1/1.000$ en < 1/100): - Slaperigheid - Buikpijn, diarree	Contra-indicaties - Matige tot ernstige nierinsufficiëntie - Zwangerschap en borstvoeding Voorzorgen - Sitagliptine is slechts beperkt onderzocht bij ouderen boven de 75 jaar. - Gebruik in combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden of insuline is niet onderzocht.	- Mogelijke stijging van de plasmaconcentraties van digoxine

1. Interacties algemeen: verhoogd risico van hypoglykemie door antidiabetica bij gebruik van β -blokkers en mogelijk ook van ACE-inhibitoren; β -blokkers verminderen daarenboven de subjectieve symptomen van hypoglykemie.

De tabel beperkt zich tot de vaak voorkomende of ernstige ongewenste effecten en interacties. Voor uitgebreide lijsten wordt verwezen naar de wetenschappelijke bijsluiters en gespecialiseerde bronnen.

Bronnen: geneesmiddelenbijsluiters, Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale.

10. Prijsvergelijking voor de geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van type 2-diabetes

Product / maximale dosis ¹	Merksnaam / verpakking ² / sterkte ²		Publieksprijs voor 1 dag behandeling³ Remgeld voor 1 dag behandeling voor gewoon verzeerden	
euro				
HYPOGLYKEMIERENDE SULFAMIDEN				
glibenclamide 15 mg	Bevoren	100 compr. à 5 mg		
	Daonil	100 compr. à 5 mg		
	Euglucon	100 compr. à 5 mg		
gliclazide 320 mg	Diamicron	60 compr. à 80 mg		
	Merck-Gliclazide	60 compr. à 80 mg		
	Uni Diamicron	56 compr. (vertr. vrijst.) à 30 mg		
glimepiride 6 mg	Amarylle	30 compr. à 3 mg		
	Glimepiride-Ratiopharm	60 compr. à 2 mg		
	Glimepiride Sandoz	60 compr. à 3 mg		
	Merck-Glimepiride	30 compr. à 3 mg		
glipizide 15 mg	Glibenese	100 compr. à 5 mg		
	Minidiab	90 compr. à 5 mg		
gliquidon 90 mg	Glurenorm	100 compr. à 30 mg		
GLINIDEN				
repaglinide 16 mg	Novonorm	120 compr. à 2 mg		

BIGUANIDEN

metformine	2550 mg – 3000 mg	Glucophage	100 compr. à 850 mg	
		Merck-Metformine	100 compr. à 850 mg	
		Metformax	120 compr. à 850 mg	
		Metformine Sandoz	100 compr. à 850 mg 120 compr. à 1000 mg	 
		Metformine Teva	100 compr. à 850 mg	

GLITAZONEN⁴

pioglitazon	30 mg	Actos	28 caps. à 30 mg	
rosiglitazon	8mg	Avandia	28 compr. à 8 mg	

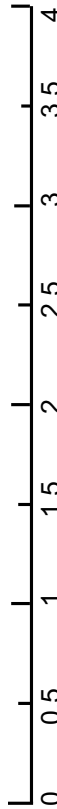
INHIBITOREN VAN DE α -GLUCOSIDASEN

acarbose	300 mg	Glucobay	60 compr. à 100 mg	 
----------	--------	----------	--------------------	--

INCRETINOMIMETICA⁴

exenatide	20 μ g	Byetta	60 doses s.c. à 10 μ g	
-----------	------------	--------	----------------------------	---

DPP-4-ANTAGONISTEN⁴

sitagliptine	100 mg	Januvia	98 compr. à 100 mg	 
--------------	--------	---------	--------------------	--

1. Maximale dosis zoals aanbevolen in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2008.

2. Alleen de grootste verpakking en sterkte.

3. Bron prijzen: website BCFI (www.bcfi.be; prijzen december 2007).

4. Actos[®] (pioglitazon), Avandia[®] (rosiglitazon), Byetta[®] (exenatide) en Januvia[®] (sitagliptine) worden vergoed in categorie A, slechts bij gebruik in combinatie met orale antidiabetica, en dit bij onvoldoende glykemische controle ondanks maximale doses metformine en/of hypoglykemiërend sulfamide. De definitie van "optimale glykemische controle" is niet gelijk voor de verschillende producten. Details van de vergoedingsvoorwaarden: www.riziv.be of www.bcfi.be.

Referenties

1. Campbell A. Glycaemic control in type 2 diabetes. BMJ Clinical Evidence [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
2. Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. Diabetes mellitus type 2. 2005. www.wvh.be
3. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Gouds waard AN, Uitewaal PJM, Van der Does FEE, Heine RJ, Van Ballegooie E, Verduijn MM, Bouma M. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. Huisarts Wet 2006;49:137-52. nhg.artsennet.nl
4. Smits P. Orale bloedglucoseverlagende middelen. Geneesmiddelenbulletin 2000;34:103-10.
5. Wens J, Van Casteren V, Vermeire E, Van Royen P, Pas L, Denekens J. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in three Belgian regions. Registration via a network of sentinel general practices. Eur J Epidemiol 2001;17:743-50.
6. Anonymous. A quoi servent les antidiabétiques oraux? La Revue Prescrire 1996;164:541-7.
7. Rosen CJ. The rosiglitazone story-Lessons from an FDA Advisory Committee meeting. N Engl J Med 2007;357:844-6.
8. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26 (suppl 1):S5-20.
9. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007;334:299-307.
10. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet 2006;368:1673-9.
11. Montori V, Isley W, Guyatt G. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. BMJ 2007;334:882-4.
12. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096-1105.
13. Kenealy T, Arroll B. Review: Mixed signals from trials concerning pharmacologic prevention of type 2 diabetes mellitus. ACP Journal Club 2005;143:44. Comment on: Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28:736-44.
14. Sunaert P, Christiaens T, Feyen L. Een ACE-inhibitor of angiotensine-II-antagonist ter preventie van diabetes? Minerva 2006;5:155-6. Comment on: Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2005;46:821-6.
15. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. N Engl J Med 2006; 355: 1551-62.
16. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Benefi cial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. N Eng J Med 2000;342:1392-8.
17. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858. CD002968.pub2.
18. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control of type 2 diabetes. Ann Int Med 2007;147:357-69.
19. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S, Wilson R, Cheng D, Wiley C, Selvin E, Malaka D, Akpala C, Brancati F, Bass E. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Comparative Effectiveness Review No. 8. (Prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2007. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/reviews.cfm.
20. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet 1998;352:854-65.
22. Kruse JA. Review: metformin does not increase risk of lactic acidosis or increase lactate levels in type 2 diabetes. EBM 2004;9:111. Comment on: Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2003;163:2594-602.
23. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.
24. Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers' claims for a reduction in macrovascular events? BMJ 2005;331:836-8.
25. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2007;298:1180-8.

26. Hollander P, Yu D, Chou HS. Low-dose rosiglitazone in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Arch Int Med* 2007;167:1284-90.
27. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
28. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
29. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Int Med* 2007;147:578-81.
30. Home PD, Phil D, Pocock SJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes, an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
31. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-95.
32. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004654. DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2.
33. Van de Laar FA, Lucassen PLBJ, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD003639. DOI: 10.1002/14651858.CD003639.pub2.
34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
35. Anonymous. Zimt (Diabetruw®) gegen Zucker? *Arznei-Telegramm* 2004;35:115.
36. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. for the 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
37. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
38. Banerjee S, Tran K, Li H et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: metaanalysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. *Technology Report no 87*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. www.cadth.ca
39. Bijl D. Nieuwe geneesmiddelen: insuline detemir. *Geneesmiddelenbulletin* 2004;38:86-7.
40. Anonymous. Neu auf dem Markt. Basalinsulin-analog detemir (Levemir®). *Arzneitelegamm* 2004;35:92.
41. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
42. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes: UKPDS 28. *Diabetes Care* 1998;21:87-92.
43. Vermeire E. Rosiglitazon toevoegen of de dosis glipizide verhogen bij oudere slecht geregelde diabetici. *Minerva* 2007;6:14-6. Comment on: Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA, Kravitz B, Dirani RG, Freed MI; RESULT Study Group. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:49-57.
44. Anonymous. L'insuline dans le diabète de type 2. Première partie. L'insuline, une alternative parfois utile à proposer pour le diabète de type 2. *La revue Prescrire* 2005;25:355-62.
45. Goudswaard AN, Furlong NJ, Valk GD, Stolk RP, Rutten GEHM. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
46. Nobels F. Insuline glargine of rosiglitazon toevoegen als combinatietherapie faalt bij type 2-diabetici? *Minerva* 2007;6:21-3. Comment on: Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
47. Anonymous. Traitement des diabétiques de type 2 (non insulino-dépendants). Enfin des résultats cliniques en faveur du contrôle de la glycémie. *La Revue Prescrire* 1999;196:448-56.
48. Anonymous. Intensive blood glucose control reduced type 2 diabetes mellitus-related end points. *ACP Journal Club* 1999;130:2. Comment on: UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
49. Anonymous. Intensieve behandeling van type 2-diabetes. *Folia Pharmacotherapeutica* 1999;26:9-12. www.bcfi.be
50. Ganda OP. Improved glycaemic control reduces microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Evid Based Med* 1998;3:147. Comment on: Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycaemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Int Med* 1998;158:134-40.

51. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS, and the Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VACSDM) Group. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
52. Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
53. Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid C, Kim C, Lau J. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:1395-404.
54. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.
55. Anonymous. Transparantiefiche. Behandeling van obesitas. Juli 2007. www.bcfi.be
56. Vijan S. Hypertension in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
57. Marre M, Lievre M, Chatellier G et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328:495-9.
58. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.
59. Alkhenizan A. Diuretic-based therapy reduced cardiovascular mortality in older patients with isolated systolic hypertension and diabetes. *ACP Journal Club* 2005;142:64. Comment on: Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
60. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
61. Kaplan NM. Vascular outcomes in type 2 diabetes: an ADVANCE? *Lancet* 2007;370:804-5.
62. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes. Management of blood pressure and blood lipids. October 2002. www.nice.org.uk
63. Shlipak M. Diabetic nephropathy. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
64. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD004136. DOI: 10.1002/14651858.CD004136.pub2.
65. Ruggerenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
66. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker versus a diuretic. *Arch Int Med* 2005;165:936-46.
67. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
68. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
69. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366: 2026-33.
70. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952-61.
71. Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69. www.wvh.be
72. Patel J. Dyslipidaemia in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
73. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2004;140:650-8.
74. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman G, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
75. Anonymous. CARD-Studie: atorvastatin (Sortis) bei Diabetes. *Arznei-Telegramm* 2004;35:93-4.
76. Montori VM. Atorvastatin did not prevent cardiovascular events in type 2 diabetes. *ACP Journal Club* 2006;145:62. Comment on: Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention

- of coronary heart disease end points in non-insulin dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
77. Anonymous. Cholesterol and statins. *Bandolier Extra*. April 2004. www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier
 78. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.
 79. Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007;28:1925-7.
 80. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 81. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3:11-4. Comment on: Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 82. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.
 83. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
 84. Anonymous. Flash: exenatide. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:80. www.bcfi.be
 85. Anonymous. Inkretinmimetica und DPP-IV-Antagonisten in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneimittelbrief* 2007;41:50.
 86. Anonymous. Exénatide (Byetta®) Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. *La Revue Prescrire* 2007;27:485-9.
 87. Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation: exenatide. August 2007. www.nyrdtc.nhs.uk
 88. Zinman B, Hoogwerf B, Duran S et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146:477-85.
 89. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2005;143:559-69.
 90. Pugh JA. Sitagliptin improved glycemic control and β -cell function in type 2 diabetes. *ACP Journal Club* 2007;146:39. Comment on: Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-7.
 91. Regional Drug and Therapeutics Centre. New drug evaluation: sitagliptin. August 2007. www.nyrdtc.nhs.uk
 92. Anonymous. Neues orales Antidiabetikum: DPP-IV-Hemmer Sitagliptin (Januvia®). *Arznei-Telegramm* 2007;38:56-7.
 93. Montori VM. Vildagliptin was noninferior tot rosiglitazone for glycemic control in type 2 diabetes but caused less weight gain. *ACP Journal Club* 2007;146:74. Comment on: Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007;30:217-23.