



Kan het verhoogde cardiovasculaire risico of de verhoogde mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes worden verminderd of zelfs worden weggewerkt?

Referentie

Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Minerva heeft tot op heden talrijke duidingen gepubliceerd over het verband tussen mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen en type 2-diabetes. Twee duidingen behandelden de invloed van geneesmiddelen (1-4) en één van voedingsstoffen (5,6). In 2018 verscheen een belangrijk nieuw cohortonderzoek (7).

Deze observationele studie onderzocht patiënten met type 2-diabetes van een Zweeds nationaal register, ingedeeld volgens het aantal aanwezige risicofactoren versus controlepatiënten zonder diabetes. 271 174 diabetici werden gekoppeld aan 1 355 870 controlepatiënten. De gemiddelde follow-upduur bedroeg 5,7 jaar. De auteurs documenteerden met succes 5 belangrijke cardiovasculaire risicofactoren (HbA1c, LDL-cholesterol, roken, systolische en diastolische bloeddruk, micro- of macroalbuminurie) voor 96 673 (35,6%) diabetespatiënten, onder wie 49,4% vrouwen. De groepen werden gestratificeerd op leeftijd, geslacht en regio bij registratie.

Er werden 175 345 sterfgevallen gemeld: 37 825 in de diabetesgroep (13,9%) versus 137 520 in de controlegroep (10,1%).

Vergeleken met de controlepatiënten tonen de resultaten bij patiënten met type 2-diabetes dat:

1. over het algemeen het risico evenredig is met het aantal aanwezige risicofactoren
2. wanneer de 5 belangrijkste risicofactoren ofwel afwezig zijn, ofwel binnen de normen van de behandelingsaanbevelingen liggen (60% van de patiënten zonder risicofactoren zijn behandeld met een statine of een antihypertensivum), een verhoogd risico blijft bestaan op hartdecompensatie (HR 1,45 met 95% BI van 1,34 tot 1,57), er een beperkte stijging is van de globale mortaliteit (HR 1,06 met 95% BI van 1,00 tot 1,12), er geen verhoogd risico is van cerebrovasculaire accident (HR 0,95 met 95% BI van 0,84 tot 1,07) en er zelfs een daling van het aantal myocardinfarcten wordt waargenomen (HR 0,84 met 95% BI van 0,75 tot 0,93).
3. in verhouding tot het aantal aanwezige risicofactoren, de waargenomen risico's hoger zijn in de groep van de jongste patiënten, bijvoorbeeld bij patiënten jonger dan 55 met 5 risicofactoren is HR voor hartdecompensatie 11,35 (95% BI van 7,16 tot 18,01), vergeleken met 2,76 (95% BI van 0,82 tot 9,25) bij patiënten ouder dan 80 jaar. Deze risico's stijgen progressief met de leeftijd.

Het voorspellende karakter van de beschreven risicofactoren werd onderzocht bij de groep diabetespatiënten:

- roken, lichaamsbeweging, burgerlijke staat, HbA1c en statinegebruik domineren als voorspellers voor globale mortaliteit
- HbA1c, systolische bloeddruk, LDL-cholesterol, lichaamsbeweging en roken domineren als voorspellers voor myocardinfarct
- HbA1c, systolische bloeddruk, duur van de diabetes en lichaamsbeweging domineren als voorspellers voor cerebrovasculair accident
- BMI domineert als voorspeller voor ziekenhuisopnames ten gevolge van hartdecompensatie.

Bij de diabetespatiënten wordt een **J-curve** vastgesteld voor het verband tussen systolische bloeddruk of HbA1c en globale mortaliteit en voor het verband tussen systolische bloeddruk en hartdecompensatie.

Besluit

Deze epidemiologische studie van zeer goede kwaliteit is uitermate nuttig voor de eerstelijnszorgverstekkers. De eerste 2 groepen van resultaten waren verwacht; de interventiestudies gericht op alle risicofactoren bevestigen het algemene concept (8). De reductie van het risico van myocardinfarct bij patiënten zonder risicofactoren is waarschijnlijk het gevolg van bias die te maken heeft met het gebrek aan informatie over de risicofactoren (behalve diabetes) in de controlegroep. Het mogelijk wegwerken van de risico's door medische interventies blijft echter hypothetisch, gezien de observationele aard van deze studie. Roken heeft een grote impact op de volksgezondheid; rookstop is dus altijd nuttig, zelfs ondanks gewichtstoename (9).

De J-curven zijn de inzet van geanimeerde discussies: wat zijn de optimale doelen en voor welke patiënten (10,11)? De vermindering van de stijging van het risico met de leeftijd waarop de diabetes wordt vastgesteld, kan worden geïnterpreteerd als zijnde gerelateerd aan de duur van de diabetes. Sommige tegenstrijdigheden in de geanalyseerde gegevens hebben echter geleid tot een heranalyse van dit cohort (12): de auteurs concluderen dat cardiovasculaire risicofactoren mogelijk pathogener zijn bij jongere patiënten, wat een nieuw en zeer belangrijk concept is dat om actie vraagt.

Voor de praktijk

Elke clinicus in de eerste lijn zal met veel belangstelling en aandacht opnieuw kennis nemen van de richtlijn van Domus Medica (13) over de aanpak van type 2-diabetes. Uiteraard komt in dit document (gepubliceerd in 2015) het concept van hogere pathogeniciteit van cardiovasculaire risicofactoren bij jonge patiënten niet aan bod. De richtlijn focust voor het grootste deel op het probleem van de glykemie. Op basis van het toenemende bewijsmateriaal zouden we ons kunnen afvragen of de tijd niet rijp is om onze klinische kijk op type 2-diabetes te wijzigen, want 'suiker' zegt niet alles (14). Het is absoluut noodzakelijk om het probleem in zijn geheel aan te pakken, en misschien vooral om de nadruk te leggen op preventieve maatregelen. Zijn onze artsen en verpleegkundigen zich hiervan voldoende bewust? En is ons gezondheidssysteem met zijn verschillende settings wel geschikt om dit belangrijke volksgezondheidsprobleem globaal aan te pakken?

Referenties

1. Wens J. Empagliflozine: ook effect op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met type 2-diabetes? *Minerva* 2016;15(4):98-101.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720
3. Vanhaeverbeek M. Is er een verschil in globale mortaliteit vastgesteld tussen de klinische studies die als behandeling bij patiënten met type 2-diabetes een gliflozine, een incretinemimeticum of een gliptine onderzoeken? *Minerva bondig* 1/06/2019.
4. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1580-91. DOI: 10.1001/jama.2018.3024
5. Crismer A. Is er een verband tussen het gebruik van verzadigde vetzuren en onverzadigde transvetzuren en globale mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen en type 2-diabetes? *Minerva bondig* 15/06/2016.
6. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2015;351:h3978. DOI: 10.1136/bmj.h3978
7. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1800256
8. Gaede P, Oellgarrd J, Carstensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298-307. DOI: 10.1007/s00125-016-4065-6
9. Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Eng J Med* 2018;379:623-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803626
10. Mancia, G, Grasi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favor of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;61:517-25. DOI: 10.1007/s00125-017-4537-3
11. Paty BW. The role of hypoglycemia in cardiovascular outcomes in diabetes. *Can J Diabetes* 2015;39 Suppl5:S155-9. DOI: 10.1016/j.cjcd.2015.09.009
12. Sattar N, Rawshani A, Franzén S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228-37. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885
13. Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. *Domus Medica* 2015.
14. Rédaction Prescire. Diabète de type 2 : le sucre n'est pas tout. *Diabète - Obésité – Nutrition. Info patients. Prescrire*, 1er janvier 2019.