

# Scherp instellen DM2 kost meer dan het oplevert

Bèr Pleumeekers

Het is al meer dan 50 jaar duidelijk dat macro- en microvasculaire complicaties de grootste bedreiging vormen voor patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2). Vooral macrovasculaire complicaties (hart- en vaatziekten) zijn gevaarlijk: deze bekorten de duur en de kwaliteit van het leven het meest.

Uit observationeel onderzoek blijkt dat iedere procent stijging van het HbA1c leidt tot een stijging van het risico op hart- en vaatziekte met bijna 20%. Het lijkt daarom plausibel dat daling van de bloedsuiker tot minder complicaties leidt. Vanuit deze gedachtegang is scherp instellen dan ook jarenlang het ongetoetste paradigma van de diabetologie geweest. Aan de onduidelijkheid over de effectiviteit daarvan is met het verschijnen van de ACCORD<sup>1</sup>- en ADVANCE<sup>2</sup>-trials nu een einde gekomen. In een commentaar in de Archives of Internal Medicine vergeleek Stephan Havas<sup>3</sup> de vier RCT's naar het effect van (intensieve) glucoseregulering op het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties.

## Vier grote RCT's

In de jaren zestig vond de eerste grote gerandomiseerde trial plaats: het UGDP-onderzoek. Het doel daarvan was het effect te onderzoeken op micro- en macrovasculaire complicaties bij DM2-patiënten die werden behandeld met bloedsuikerverlagende regimes met insuline en tolbutamide, vergeleken met een placebo. De resultaten waren verrassend: in de tolbutamidegroep bleek de cardiovasculaire sterfte driemaal zo hoog als in de placebogroep. Een verschil in microvasculaire complicaties tussen beide groepen was niet aantoonbaar. De farmaceutische industrie reageerde fel en het lukte haar de medische wereld te laten doorgaan met het propageren van strikte regulering van bloedsuikerspiegels. Tegen beter weten in.

Tien jaar later ging de UKPDS<sup>4</sup> van start, met dezelfde globale vraagstelling: is scherp reguleren effectiever dan minder scherp? Ook hier waren de resultaten veelzeggend, maar nu minder onverwacht. Bij patiënten met overgewicht die metformine gebruikten, vond men een significante reductie van de sterfte met 34% en een daling van de incidentie van hartinfarcten met 39%. Als sulfonylureumderivaten aan de metformine werden toegevoegd, steeg de diabetesgerelateerde sterfte echter met 96%. Bij patiënten die alleen sulfonylureumderivaten of insuline gebruikten, was er geen statistisch significant effect op de macrovasculaire complicaties. Het geringe effect op microvasculaire complicaties bleek volle-

dig voor rekening te komen van een lichte vermindering van het aantal laserbehandelingen in de intensief behandelde groep. Er was geen verschil in het optreden van albuminurie, blindheid of andere 'harde uitkomsten' van microangiopathie na gemiddeld tien jaar intensieve glucoseregulatie met een gemiddelde HbA1c-vermindering van 0,9%.

De recent gepubliceerde resultaten van de ACCORD- en de ADVANCE-trials tasten het paradigma van scherp instellen het sterkst aan. ACCORD moest na ruim drie jaar worden afgebroken vanwege oversterfte in de intensief behandelde groep. Met een gemiddeld HbA1c van 6,4% was er een statistisch significante toename van cardiovasculaire sterfte in de intensief behandelde groep met 35%. Bij de ADVANCE-trial was het gemiddeld HbA1c 6,5% ten opzichte van 7,3% in de conventionele groep. Na vijf jaar was er nog steeds geen verschil in het optreden van macrovasculaire complicaties tussen scherp en minder scherp instellen. Het statistisch significante effect was een reductie met ruim 1% van het aantal albuminuriegevallen. Met een NNT van 400 per jaar en geen effect op retinopathie en neuropathie zijn de baten voor de individuele patiënt wel erg bescheiden. De lastenkant daarentegen was fors: in de intensief behandelde groepen was het aantal consulten driemaal zo hoog, trad er meer hypoglykemie en gewichtstoename op, en waren er meer ziekenhuisopnames.

## Vooruitgang

Na bijna een halve eeuw en vier grote RCT's is het duidelijk dat medicamenteuze preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met DM2 met andere middelen dan metformine geen zinvolle maar een risicovolle onderneming is en dat het effect van scherpe instelling op microvasculaire complicaties te hoog wordt ingeschat. Als wetenschappelijke vooruitgang wordt gekenmerkt door het ontmaskeren van voor de hand liggende opvattingen, dan is met deze onderzoeken wetenschappelijke vooruitgang geboekt. Nu de praktijk nog.

## Literatuur

- 1 The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- 2 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- 3 Havas S. The ACCORD Trial and control of blood glucose level in type 2 diabetes mellitus: time to challenge conventional wisdom. *Arch Intern Med* 2009;169:150-4.
- 4 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 (UKPDS33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.

## Auteursgegevens

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; dr. H.J.C.M. Pleumeekers, huisarts en universitair docent.  
Correspondentie: h.pleumeekers@erasmusmc.nl