



UMC Utrecht

Diabetes en vaatziekten

19 september 2017

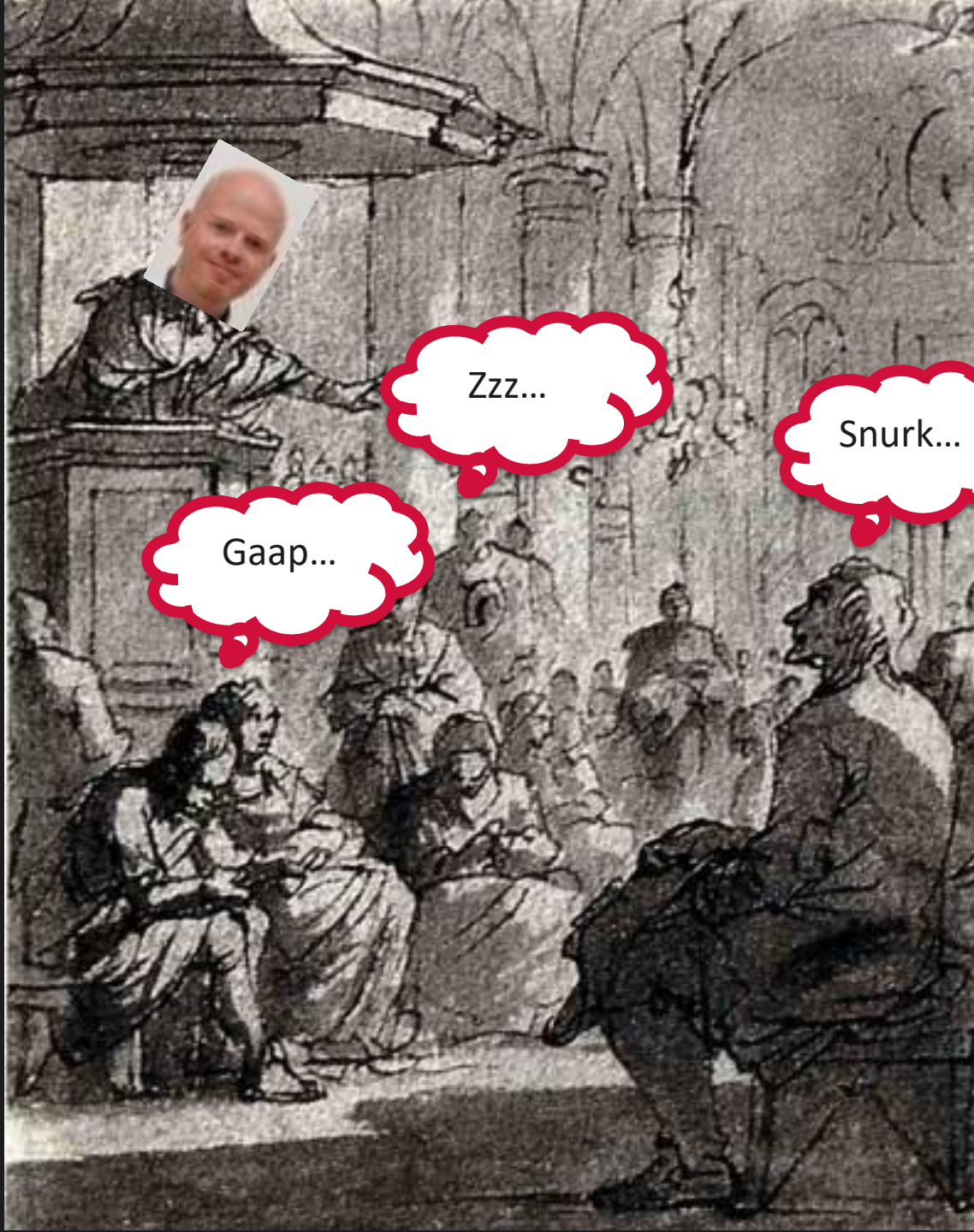
Jan Westerink

Internist-vasculair geneeskundige



UMC Utrecht
Hart- en vaatcentrum

(potentiële) belangenverstremgeling	zie hieronder
Onderzoek (wij includeren patiënten in studies)	DECLARE, Dapagliflozine, Astra Zeneca EASE-3, Empagliflozine, BI ODDESEY-DM, Alirocumab, Sanofi Prominent, pemaibraat, KOWA
Spreken (congres/nascholing) (alles wat ik ooit heb gedaan)	Astra Zeneca Boehringer-Ingelheim MSD Novo Nordisk, Sanofi Aventis



Zzz...

Snurk...

Gaap...

Wat is het probleem bij diabetes?

Hoe groot is het probleem?

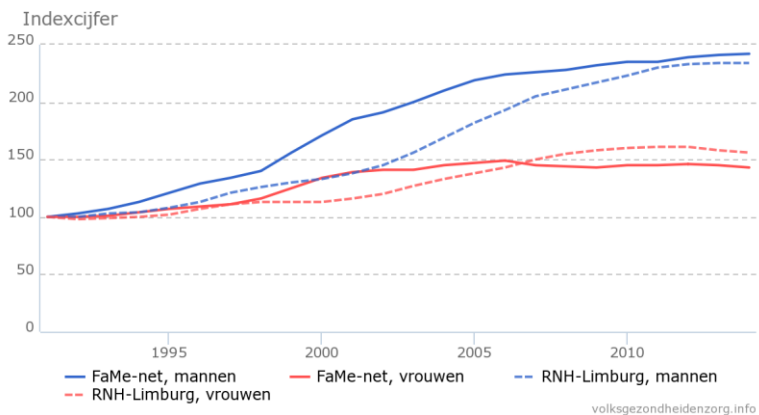
- In Nederland
 - Ongeveer **1.200.000** mensen met type 2 diabetes
 - Ongeveer 100.000 mensen hiervan weten het niet
 - Ongeveer 80.000 mensen met type 1 diabetes
- Kosten maatschappij
 - **1.700.000.000** euro per jaar
 - ~2% van de gezondheidskosten per jaar



Meer en meer

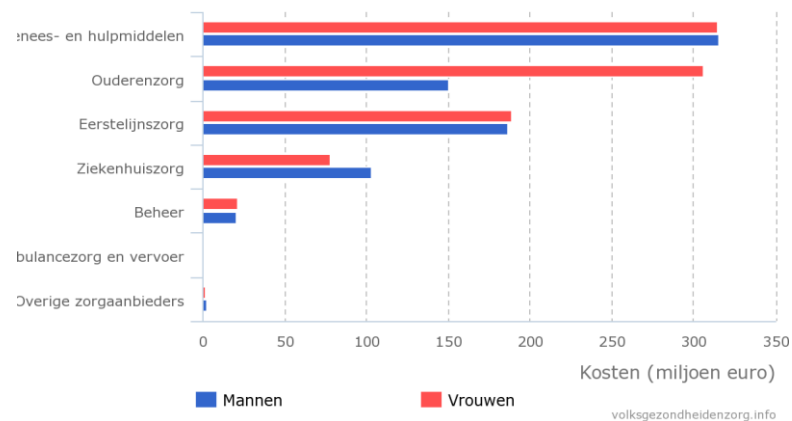
Steeds meer patiënten

Jaarprevalentie van diabetes mellitus, 1991-2014



En heel veel kosten

Kosten van zorg voor diabetes mellitus naar sector, 2011

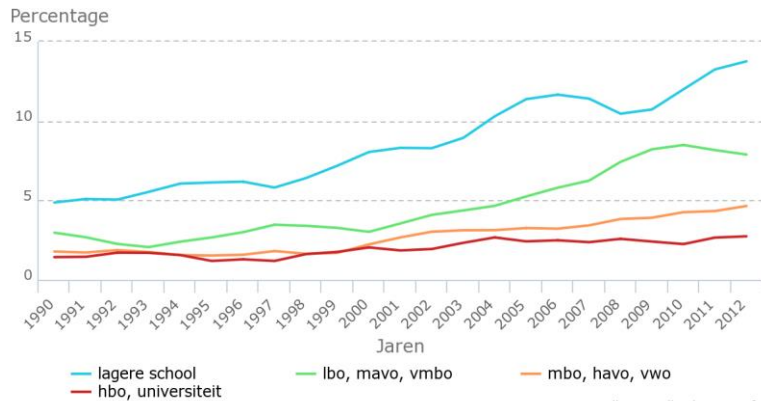


Het is niet eerlijk verdeeld in Nederland

Opleidingsverschillen

Diabetes naar opleidingsniveau

Volwassenen van 25 jaar en ouder



volksgezondheidszorg.info

Regionale verschillen

Gebruikers diabetesmiddelen 2011

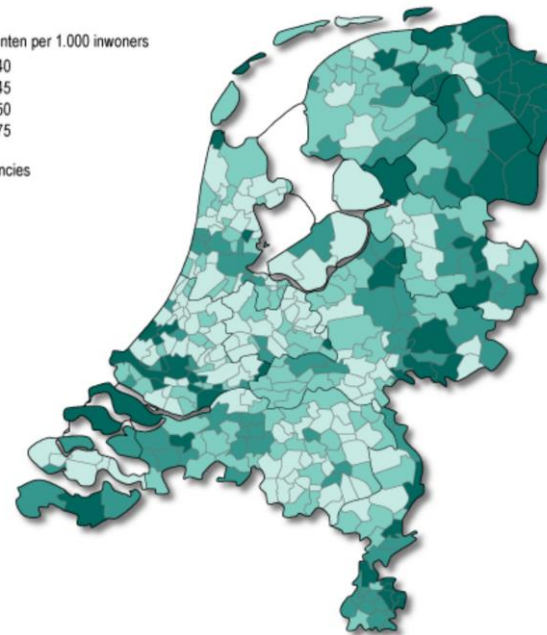
per gemeente



Aantal patiënten per 1.000 inwoners



— provincies

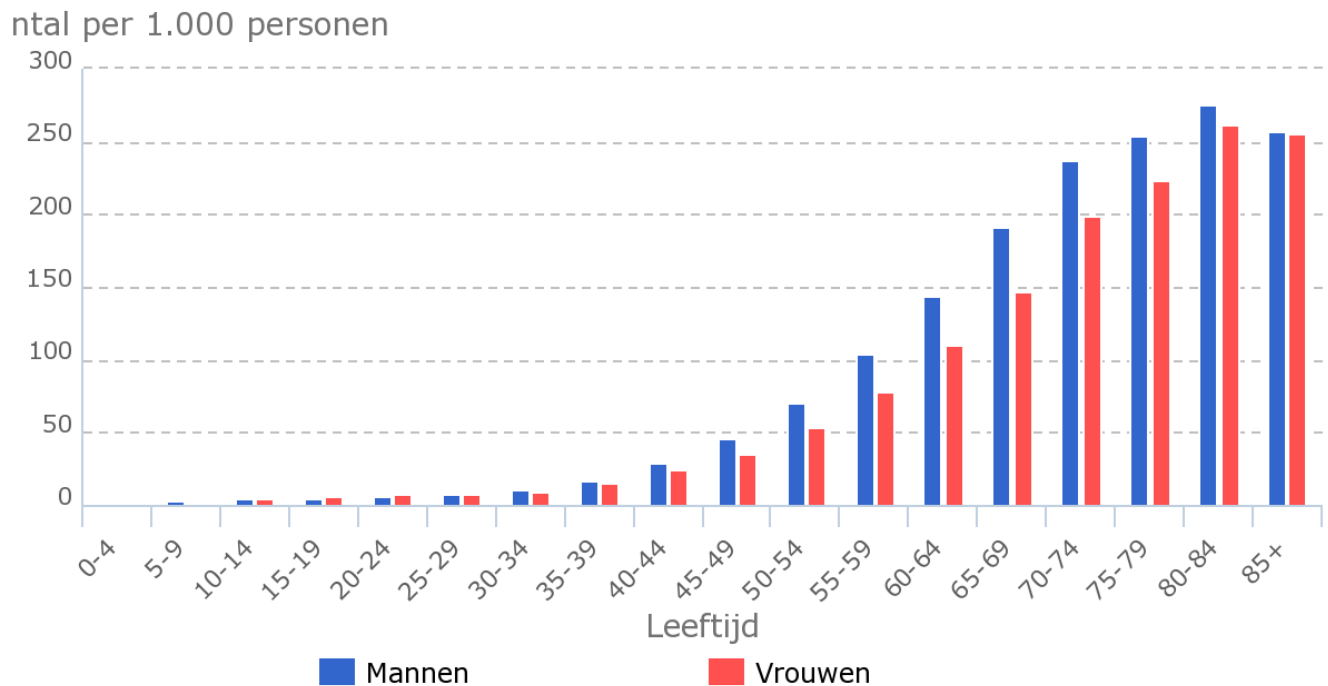


Bronnen: FIS & BASIC, Vektis



Vaker in de oudere populatie

Jaarprevalentie diabetes mellitus, 2015

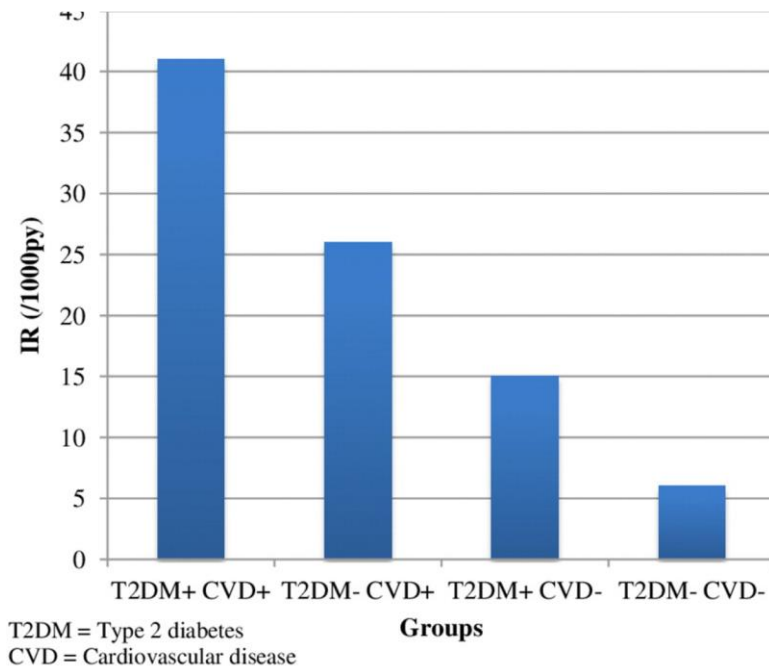


volksgezondheidszorg.info

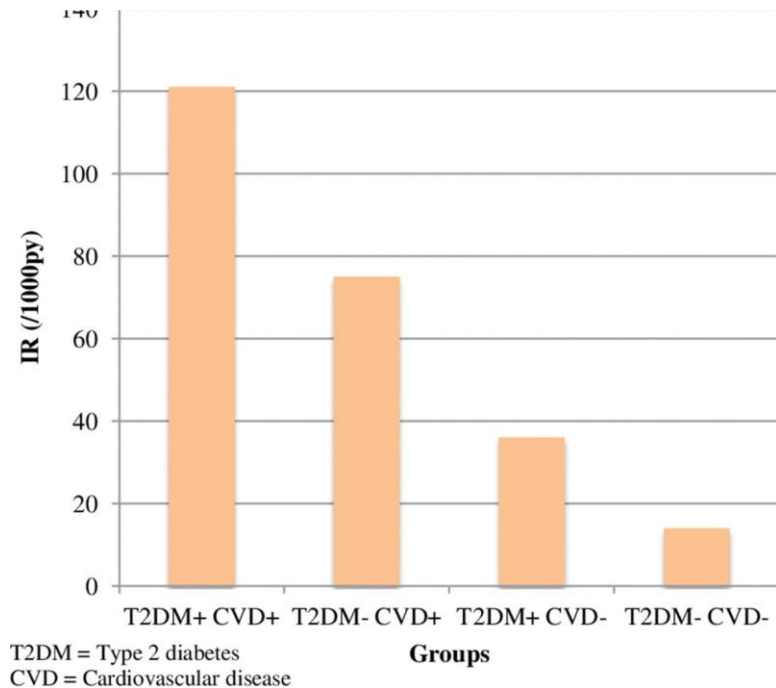


Combinatie met vaatlijden is het ergste

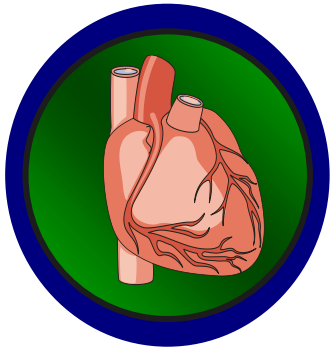
Nieuwe vaatziekten



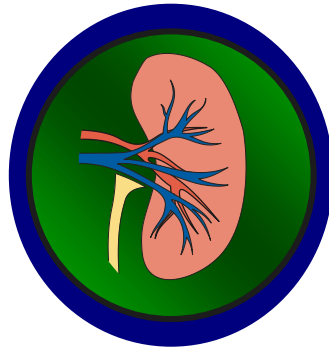
Nieuwe interventies



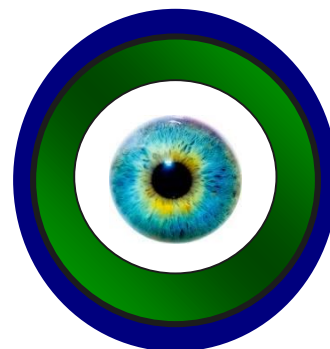
Complicaties, niet alleen in de grote vaten!



2-4X verhoogd
risico op hart-
vaatziekten



Belangrijke oorzaak
eindstadium
nierfalen



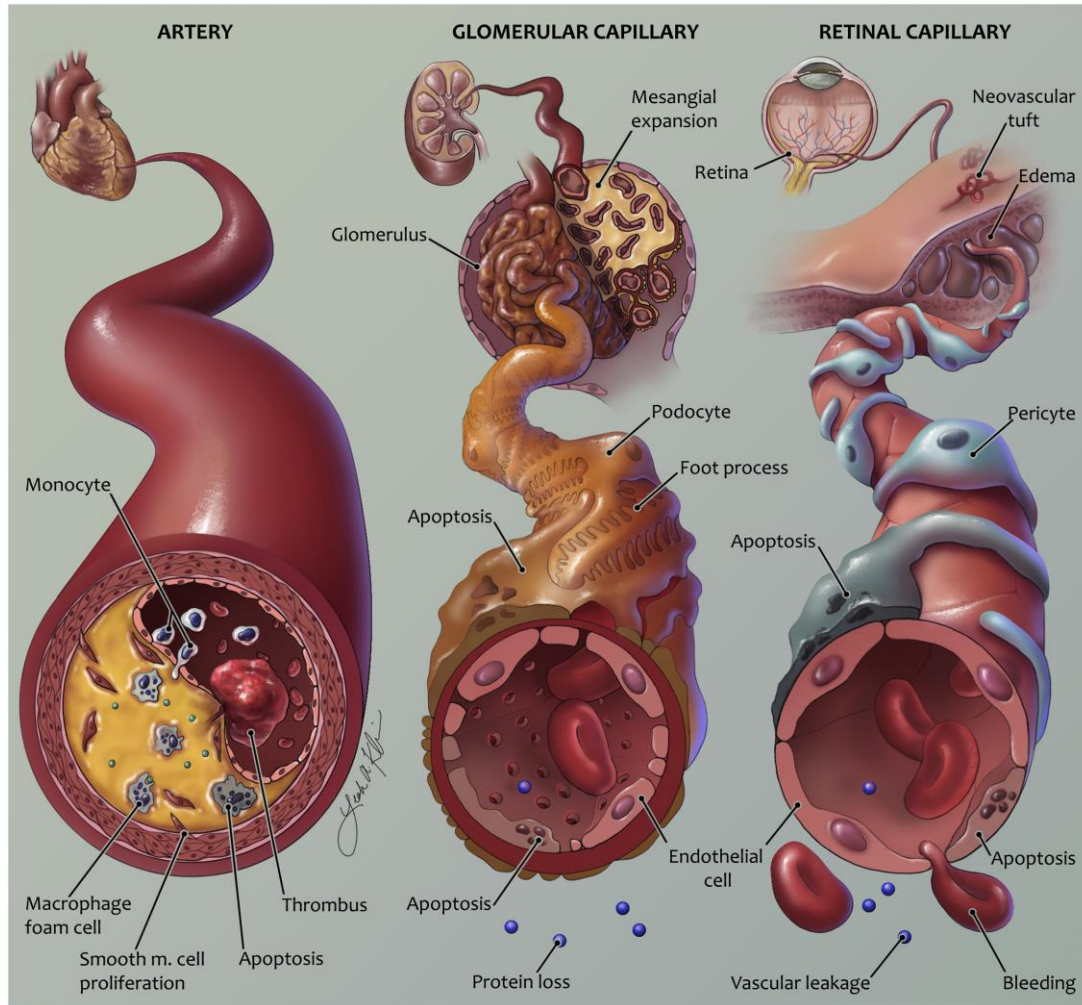
Belangrijke oorzaak
blindheid in volwassenen
20-74 jaar



Belangrijke oorzaak
niet-traumatische
amputaties



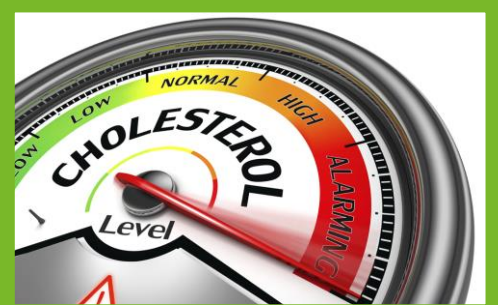
Immers, alle vaten zitten aan elkaar



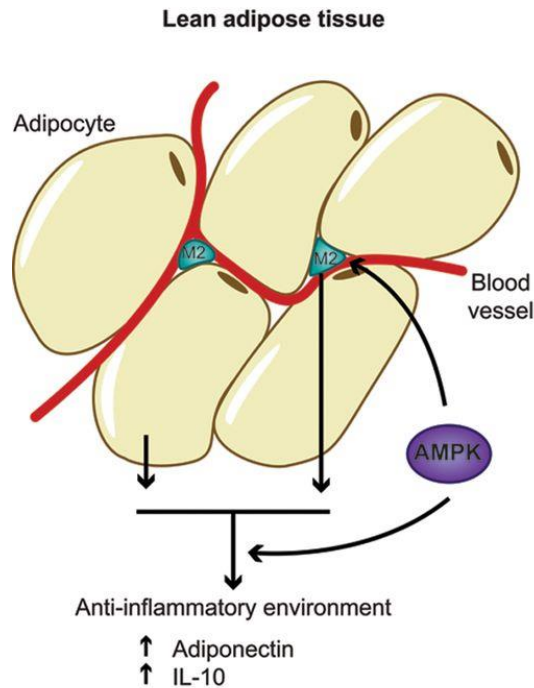
Waarom krijg je vaatziekten bij diabetes?

HOE krijg je van diabetes vaatziekten?

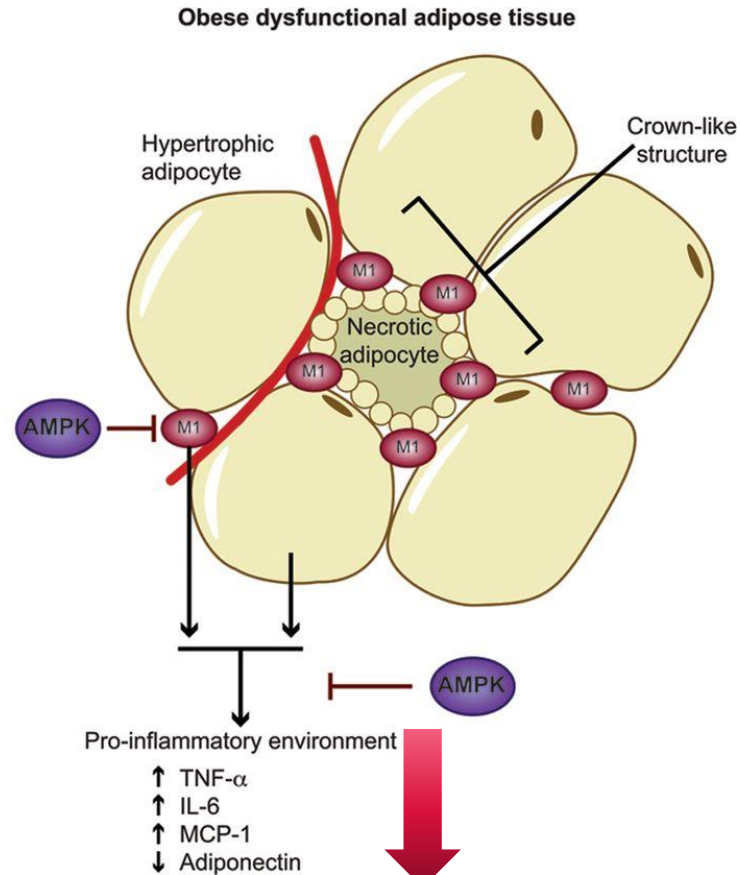
- Te zwaar
- Te veel ontsteking
- Te hoge bloedsuikers
- Te hoge bloeddruk
- Te hoog "cholesterol"



Te zwaar = te grote vetcellen die het moeilijk hebben



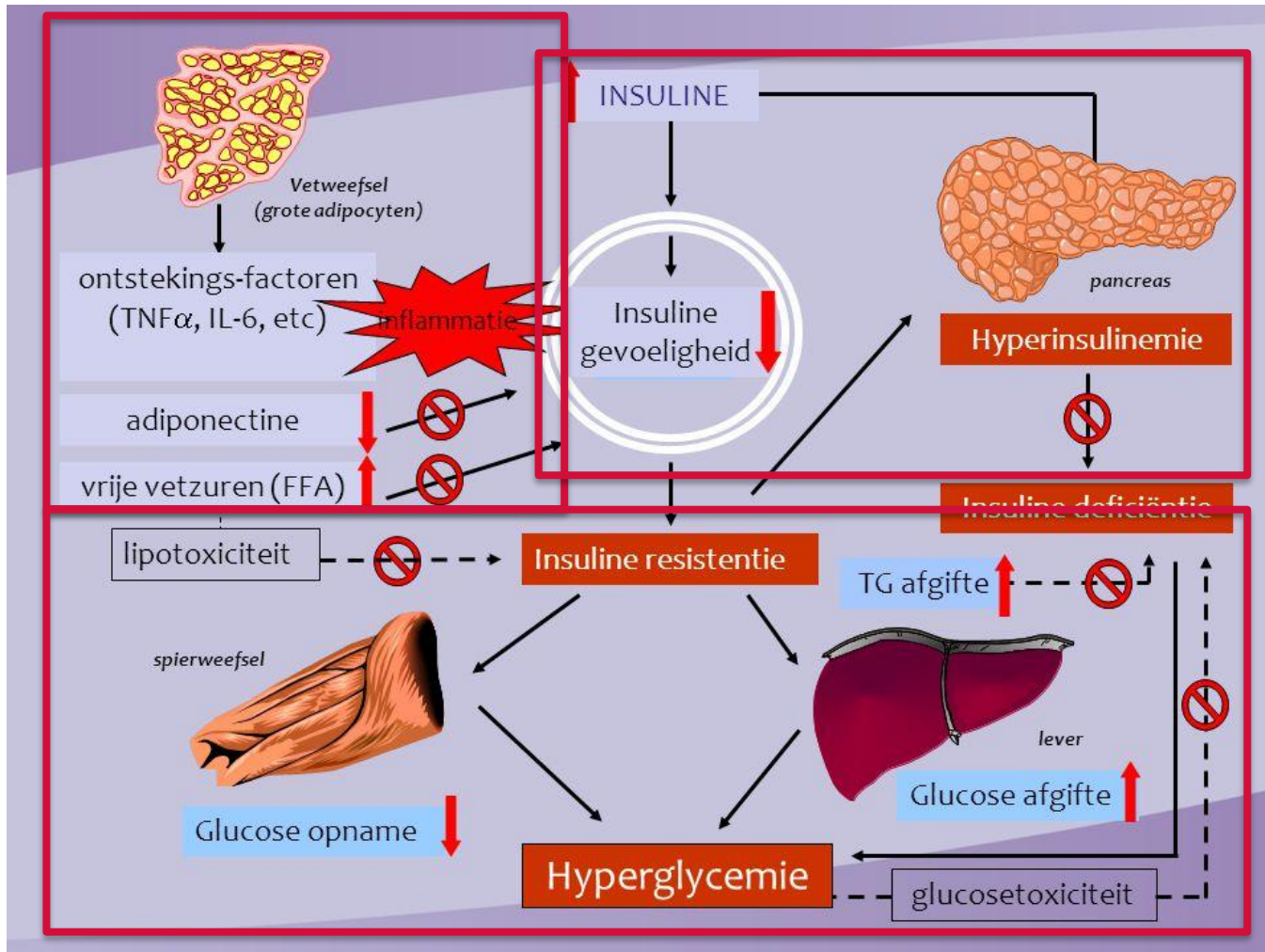
MINDER ontsteking



MEER ontsteking



Zo simpel als ik het op het internet kon vinden



Dank je wel Google!

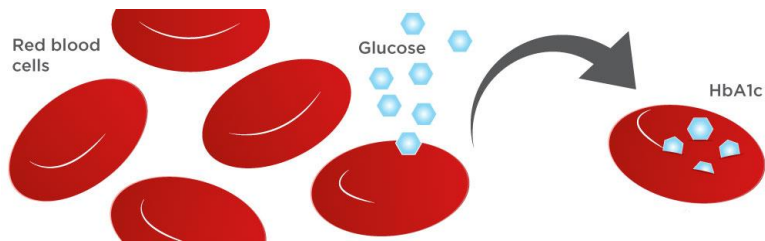


Belangrijkste 3 punten om aan te vallen

- Te zwaar / te veel ontsteking
- **Te hoge bloedsuikers**
- **Te hoge bloeddruk**
- **Te hoog "cholesterol"**



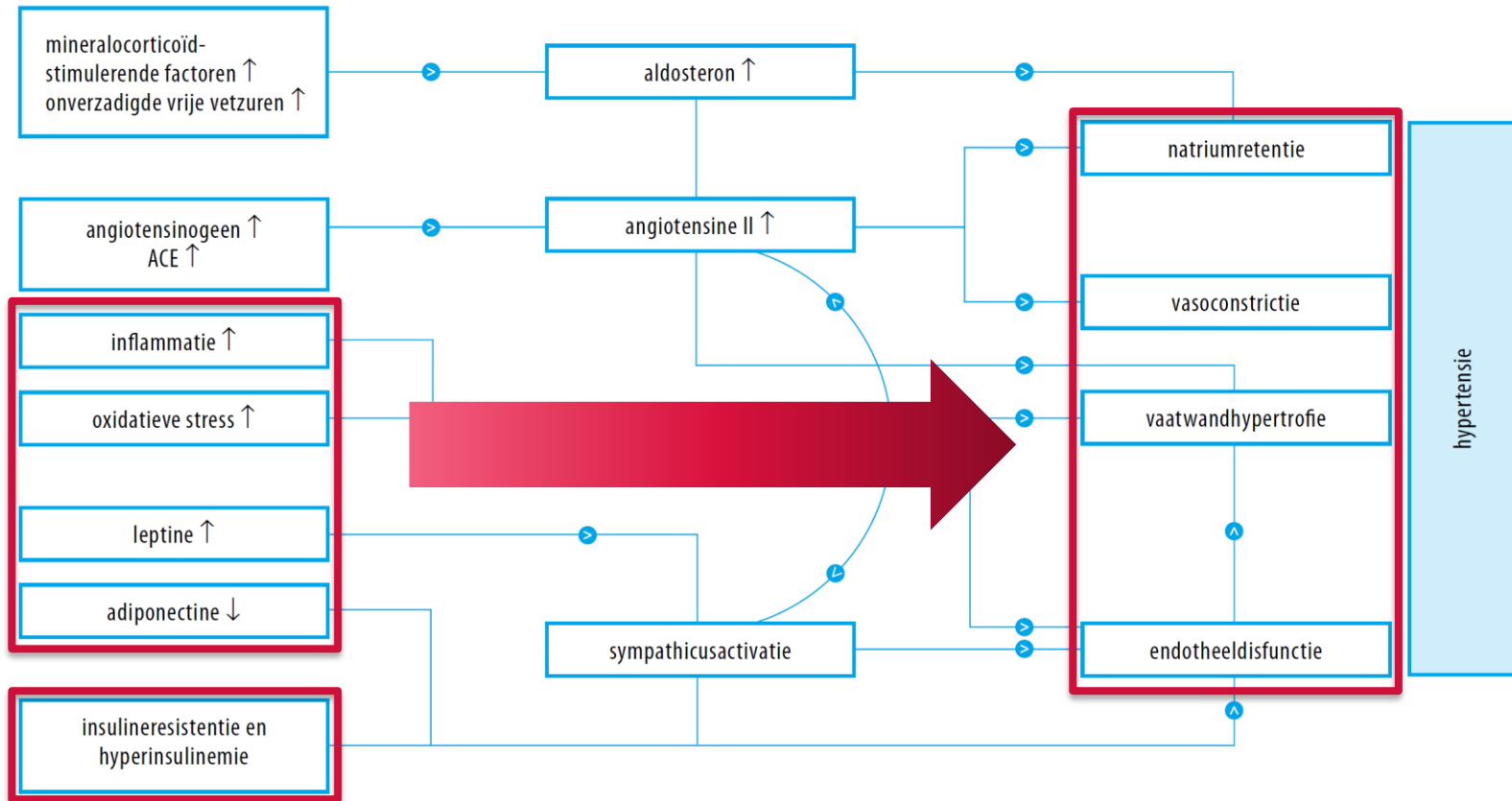
Van suikers naar vaatziekten



- Ingewikkeld...
 - Versuikering van eiwitten (AGE's maar ook HbA1c)
 - Oxidatieve stress (nog meer ontsteking)



Hoe krijg je een hoge bloeddruk van DM?



Hoe krijg je een hoog “cholesterol” van diabetes?

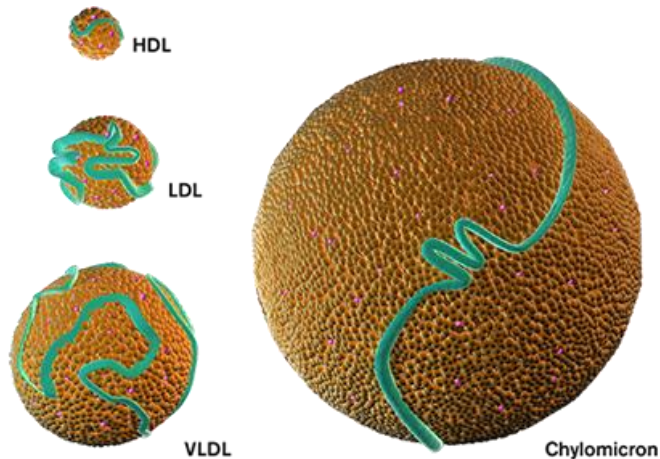
Lab		
Totaal-cholesterol	6,0 mmol/L	MWOW
Triglyceriden	3,4 mmol/L	HOOG
HDL-cholesterol	0,8 mmol/L	LAAG
LDL-cholesterol	3,67 mmol/L	MWOW
Non-HDL-cholesterol	5,2 mmol/L	HOOG
Totaal Chol./HDL	7,5	HOOG

DIT ZIT ZO NIET IN JE BLOED!!!



Het is altijd lastiger dan je denkt

Bolletjes








De inhoud is wat je meet

Lab	
Totaal-cholesterol	6,0 mmol/L
Triglyceriden	3,4 mmol/L
HDL-cholesterol	0,8 mmol/L
LDL-cholesterol	3,67 mmol/L
Non-HDL-cholesterol	5,2 mmol/L
Totaal Chol./HDL	7,5

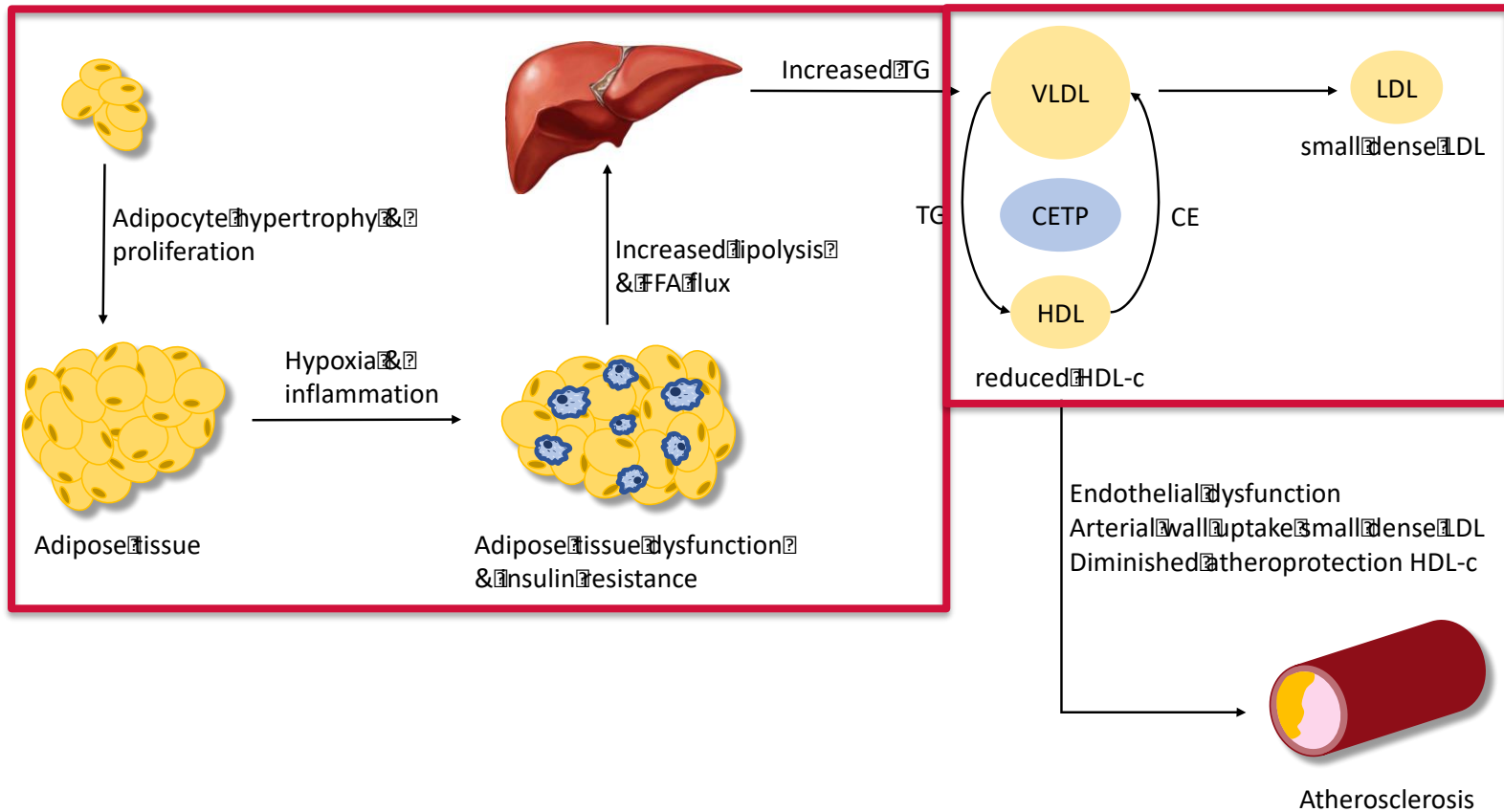


Lab-uitslagen en deeltjes

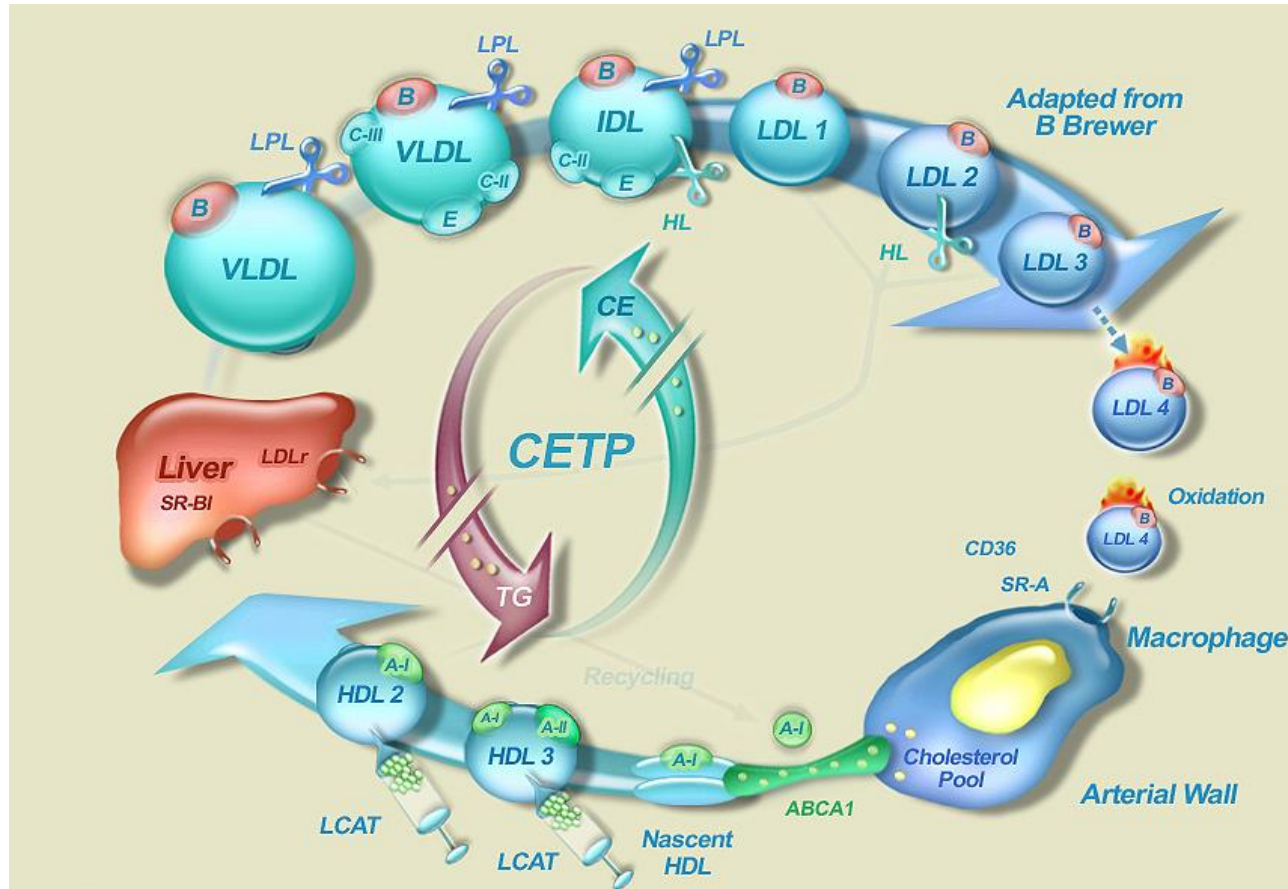
Lab	Deeltjes	Je wilt dus...
Totaal-cholesterol	LDL, HDL, remnants	
Triglyceriden	VLDL, remnants	
HDL-cholesterol	HDL	
LDL-cholesterol	LDL	
Non-HDL-cholesterol	LDL, VLDL + remnants	



Van te zwaar naar hoog Tg en laag HDL



Hoog Tg en laag HDL???



Veel afval (triglyceriden) gaan in vuilniswagens (HDL) wat het reist naar de vuilnisbelt (lever, HDL wordt laag) en het stort

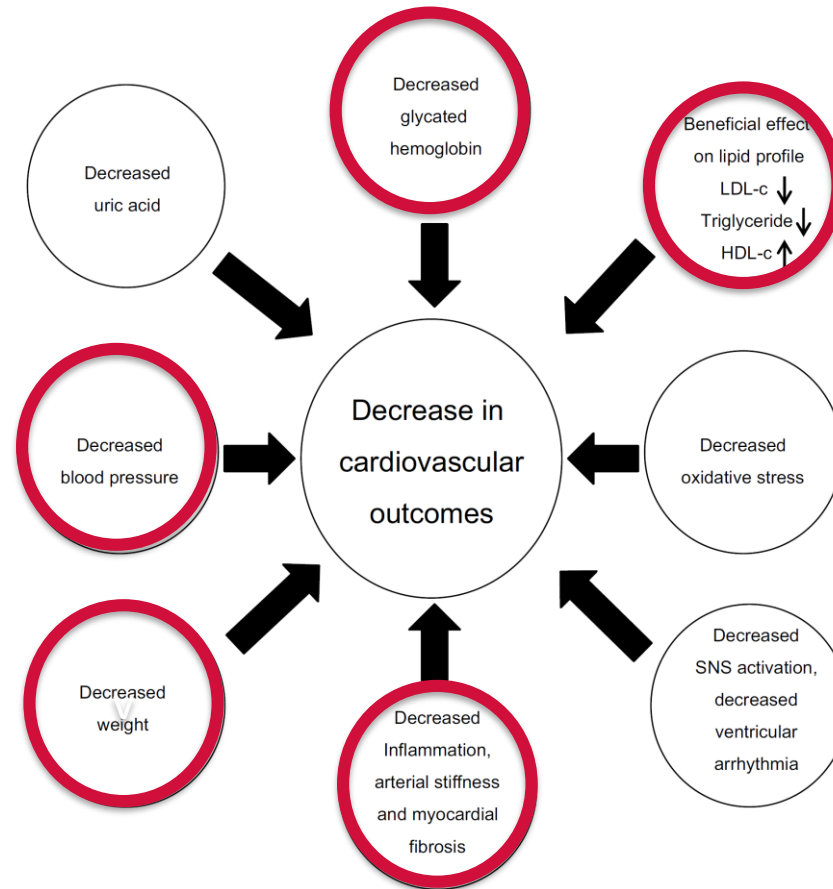


Belangrijkste 4 punten om aan te vallen

- **Te hoge bloedsuiker**
- **Te hoge bloeddruk**
- **Te hoog “cholesterol”**
 - Te weinig HDL
 - Te veel Tg
 - Te veel (superslecht) LDL
- **Te veel ontsteking**



Dus ons doel is...



Hoe gaat dat in de praktijk dan?

Casus

- Man
 - 68 jaar
 - 11 jaar diabetes
 - Gestopt met roken
 - PAD met PTA femoraal op 64
 - Normale nierfunctie
 - Geen microalbuminurie
-
- **Behandeldoelen**
 - HbA1c <53 mmol/mol
 - LDL <1.8 mmol/L
 - RR <140/90 mmHg



Controle afspraak

- **Behandeldoelen**

HbA1c <53 mmol/mol

LDL <1.8 mmol/L

RR <140/90 mmHg

- **Uitslagen**

HbA1c 64 mmol/mol

LDL 3,67 mmol/L

RR 152/89 mmHg



Nog meer om niet blij van te worden

Lab	
Totaal-cholesterol	6,0 mmol/L
Triglyceriden	3,4 mmol/L
HDL-cholesterol	0,8 mmol/L
LDL-cholesterol	3,67 mmol/L
Non-HDL-cholesterol	5,2 mmol/L
Totaal Chol./HDL	7,5



Belangrijkste 4 punten om aan te vallen

- **Te hoge bloedsuiker**
- **Te hoge bloeddruk**
- **Te hoog “cholesterol”**
 - Te weinig HDL
 - Te veel Tg
 - Te veel (superslecht) LDL
- **Te veel ontsteking**



Bloedsuikers verlagen

Hier komt het HbA1c < 7% vandaan

After median 8.5 years post-trial follow-up

Aggregate Endpoint		1997	2007
Any diabetes related endpoint	<i>RRR:</i>	12%	9%
	<i>P:</i>	0.029	0.040
Microvascular disease	<i>RRR:</i>	25%	24%
	<i>P:</i>	0.0099	0.001
Myocardial infarction	<i>RRR:</i>	16%	15%
	<i>P:</i>	0.052	0.014
All-cause mortality	<i>RRR:</i>	6%	13%
	<i>P:</i>	0.44	0.007

RRR = Relative Risk Reduction, P = Log Rank

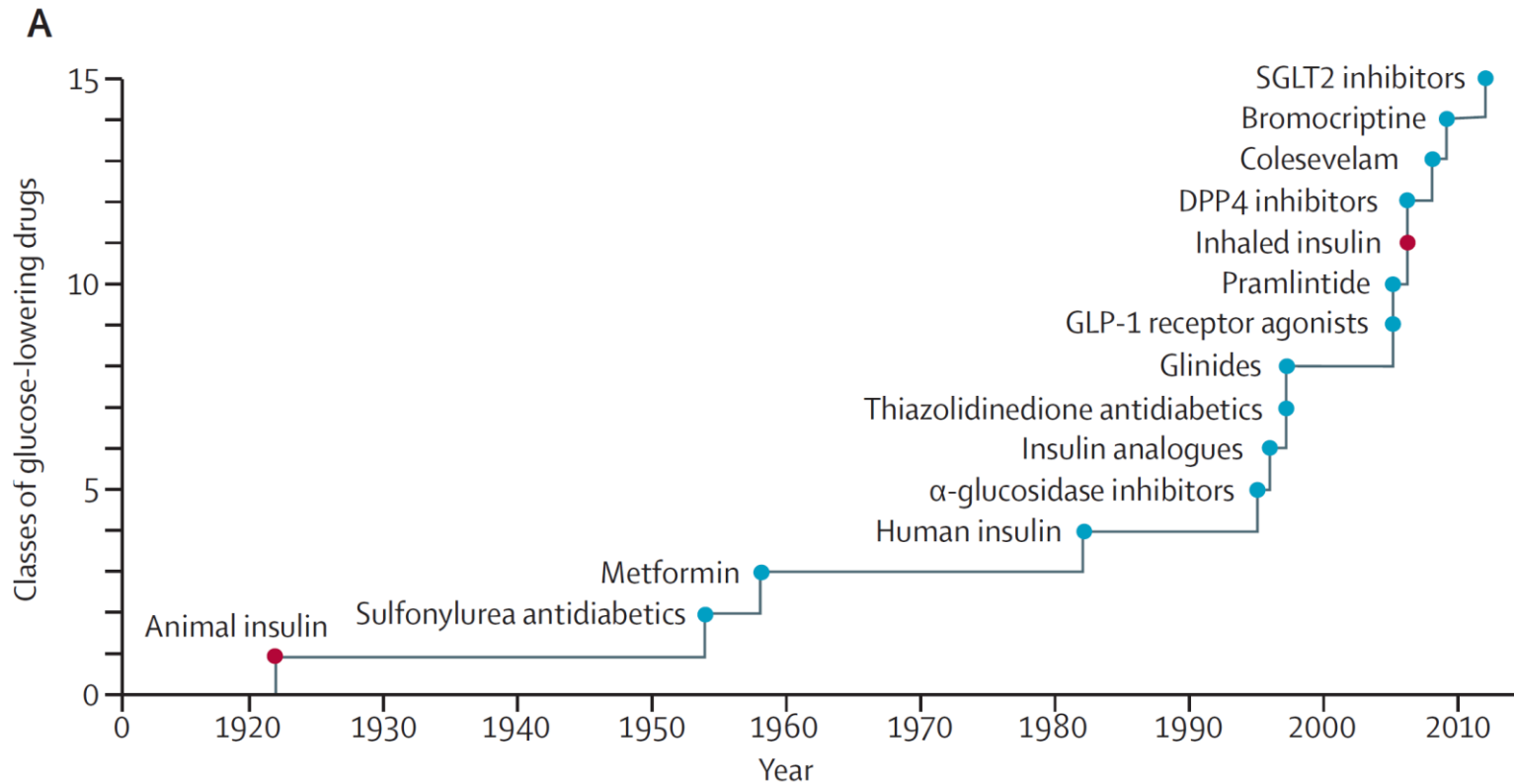


Veel lager is voor de meesten niet nodig!

- Een HbA1c < 53 mmol/mol lijkt een goed en veilig doel bij vroege, complicatie vrije type 2 diabetes met een lage hypo kans
- Nog strengere HbA1c doelen geven bijna alleen microvasculaire winst maar tegen een (hoge) prijs (dus alleen doen bij selecte patiënten!)
- Zeer strenge behandeldoelen zijn potentieel schadelijker en waarschijnlijk vooral bij kwetsbare (complicaties!!) patiënten met een slechte regulatie vooraf



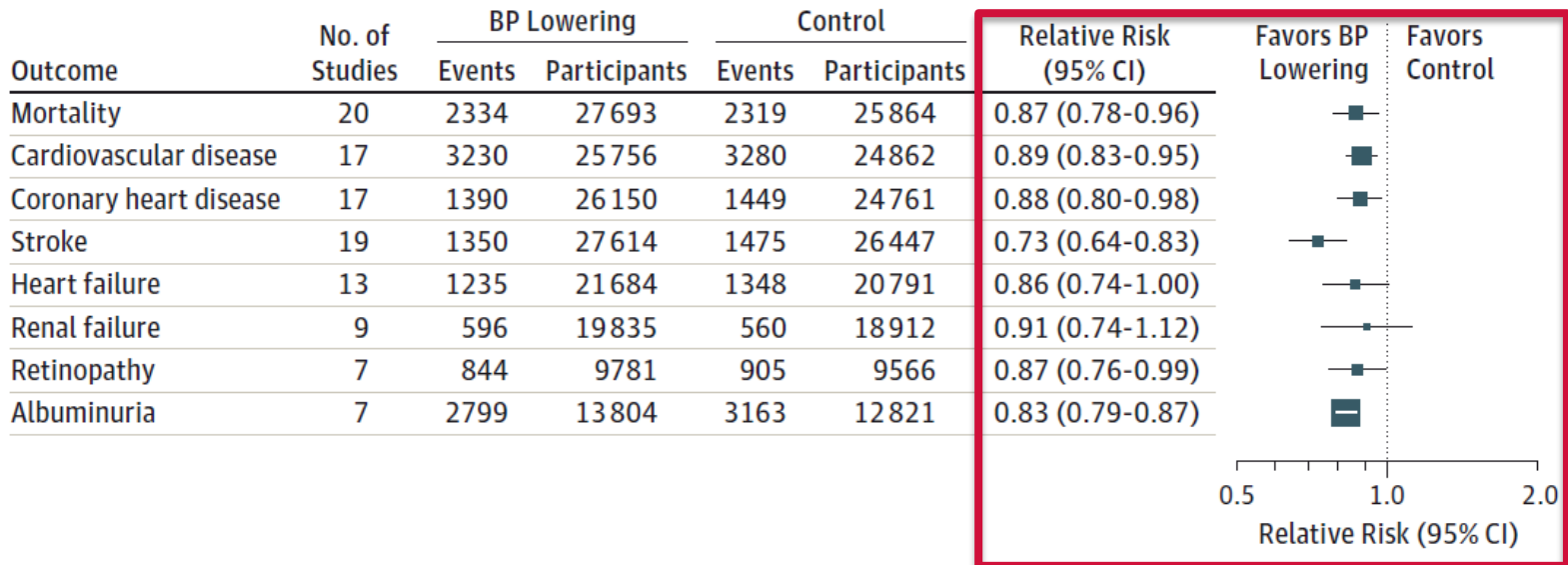
De keuze is reuze



Bloeddruk verlagen

Helpt bloeddruk verlagen bij diabetes?

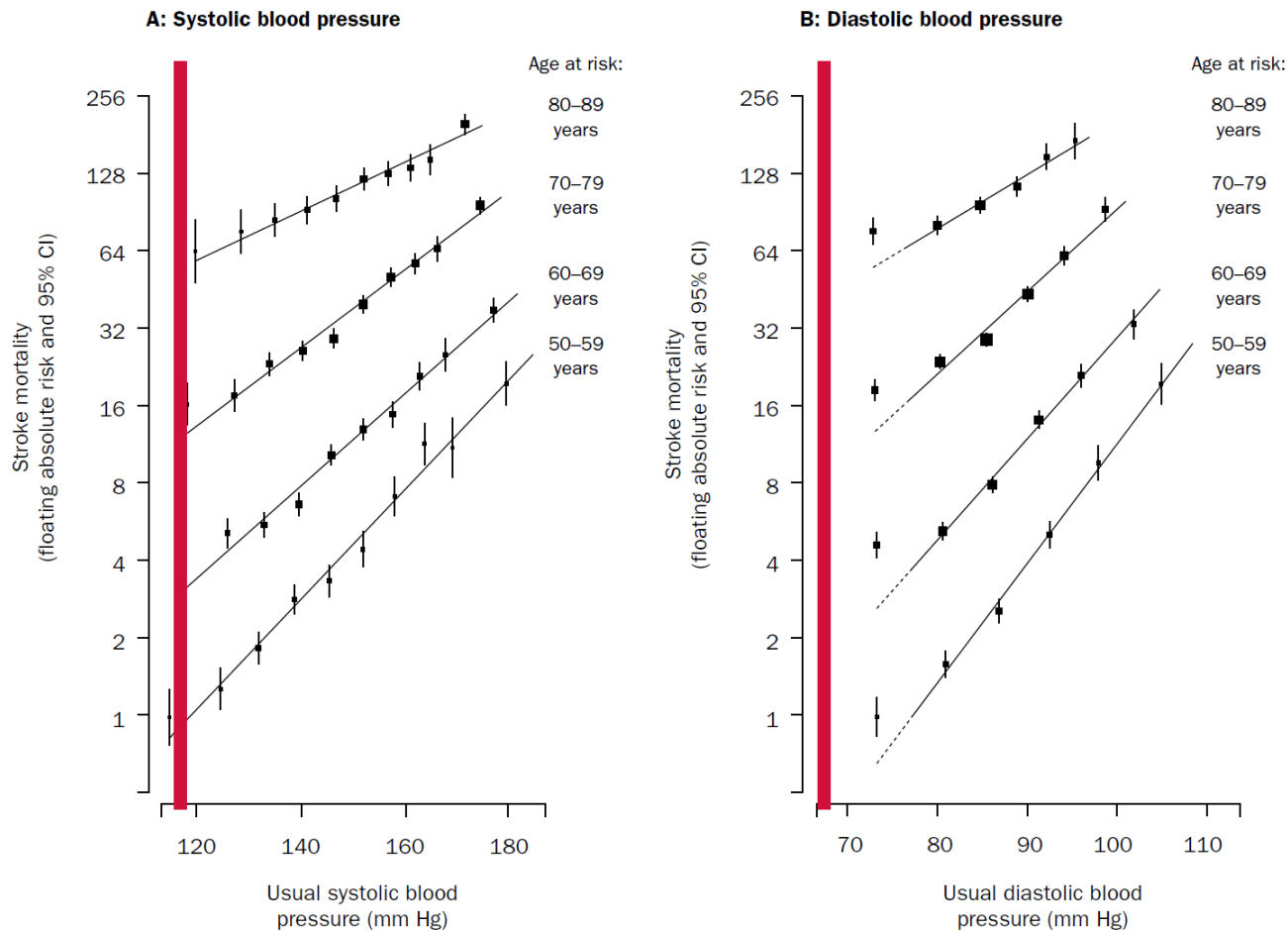
Figure 2. Standardized Associations Between 10-mm Hg Lower Systolic BP and All-Cause Mortality, Macrovascular Outcomes, and Microvascular Outcomes in Diabetic Patients



Elke 10 mmHg bloeddrukverlaging levert veel winst!



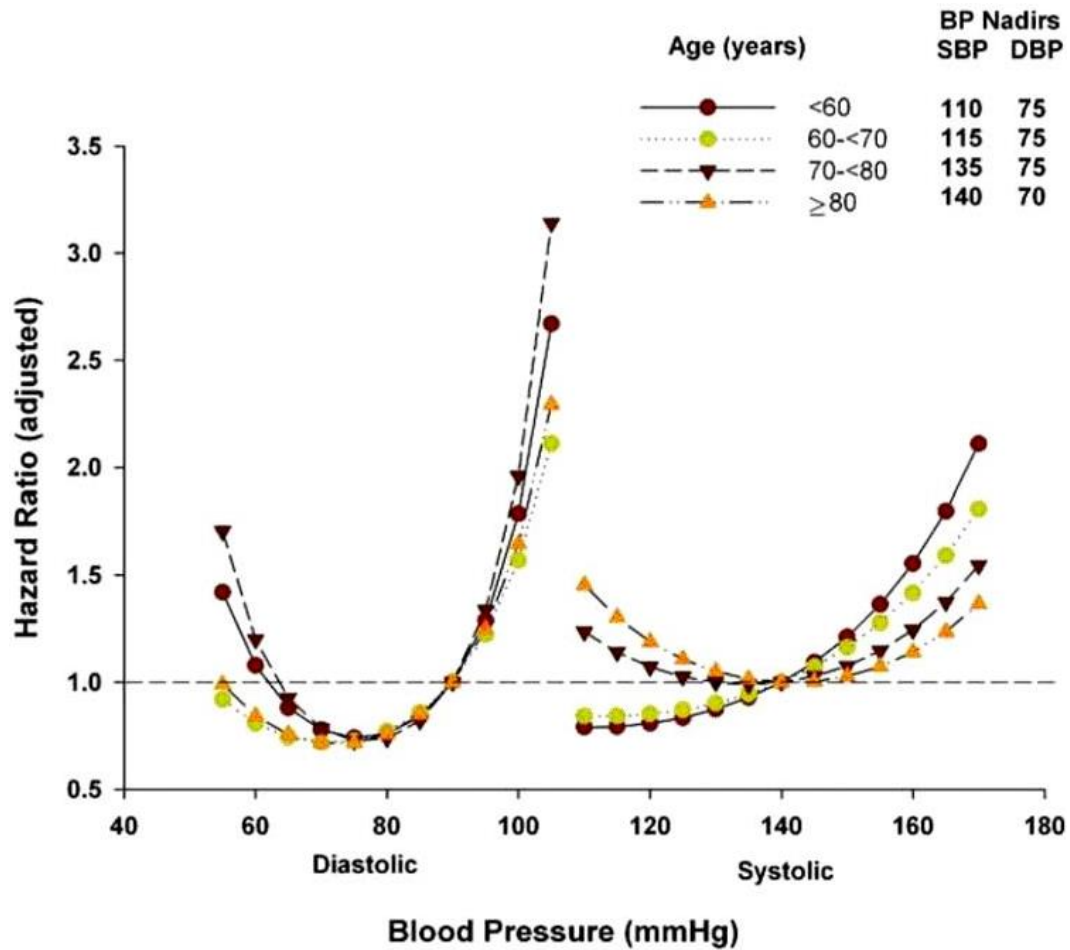
Maar hoe laag kunnen we gaan?



Lewington et al, Lancet 2002



J-curve of Death

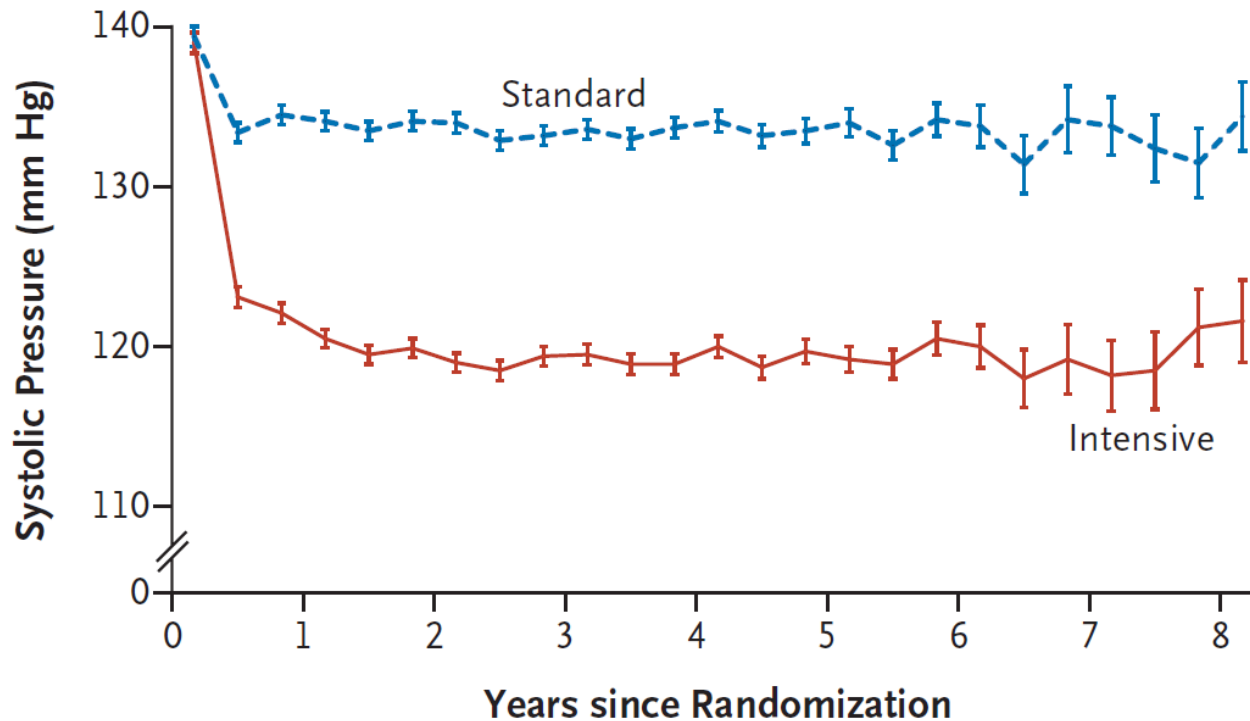


ACCORD BP-studie

- Diabetes en hoog CV risico
- PROBE-design
- SBD <130 (n=2362) vs. SBD <140 (n=2371)
- Primaire eindpunt:
 - Niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal beroerte, CV dood



ACCORD BP-studie



Mean No. of Medications Prescribed

Intensive	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
Standard	1.9	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3

Cushman, NEJM 2010



ACCORD BP-studie

Outcome	Intensive Therapy (N = 2363)		Standard Therapy (N = 2371)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of events</i>	<i>%/yr</i>	<i>no. of events</i>	<i>%/yr</i>		
Primary outcome*	208	1.87	237	2.09	0.88 (0.73–1.06)	0.20
Prespecified secondary outcomes						
Nonfatal myocardial infarction	126	1.13	146	1.28	0.87 (0.68–1.10)	0.25
Stroke						
Any	36	0.32	62	0.53	0.59 (0.39–0.89)	0.01
Nonfatal	34	0.30	55	0.47	0.63 (0.41–0.96)	0.03
Death						
From any cause	150	1.28	144	1.19	1.07 (0.85–1.35)	0.55
From cardiovascular cause	60	0.52	58	0.49	1.06 (0.74–1.52)	0.74
Primary outcome plus revascularization or nonfatal heart failure	521	5.10	551	5.31	0.95 (0.84–1.07)	0.40
Major coronary disease event†	253	2.31	270	2.41	0.94 (0.79–1.12)	0.50
Fatal or nonfatal heart failure	83	0.73	90	0.78	0.94 (0.70–1.26)	0.67

Cushman, NEJM 2010



ACCORD BP-studie

Variable	Intensive Therapy (N = 2362)	Standard Therapy (N = 2371)	P Value
Serious adverse events — no. (%)[†]			
Event attributed to blood-pressure medications	77 (3.3)	30 (1.27)	<0.001
Hypotension	17 (0.7)	1 (0.04)	<0.001
Syncope	12 (0.5)	5 (0.21)	0.10
Bradycardia or arrhythmia	12 (0.5)	3 (0.13)	0.02
Hyperkalemia	9 (0.4)	1 (0.04)	0.01
Angioedema	6 (0.3)	4 (0.17)	0.55
Renal failure	5 (0.2)	1 (0.04)	0.12
End-stage renal disease or need for dialysis	59 (2.5)	58 (2.4)	0.93
Symptoms affecting quality of life — no./total no. (%)[‡]			
Hives or swelling	44/501 (8.8)	41/468 (8.8)	1.00
Dizziness when standing	217/501 (44.3)	188/467 (40.3)	0.36
Adverse laboratory measures — no. (%)			
Potassium <3.2 mmol/liter	49 (2.1)	27 (1.1)	0.01
Potassium >5.9 mmol/liter	73 (3.1)	72 (3.0)	0.93
Elevation in serum creatinine			
>1.5 mg/dl in men	304 (12.9)	199 (8.4)	<0.001
>1.3 mg/dl in women	257 (10.9)	168 (7.1)	<0.001
Estimated GFR <30 ml/min/1.73 m ²	99 (4.2)	52 (2.2)	<0.001



Meeste richtlijnen zeggen: <140/90 mmHg

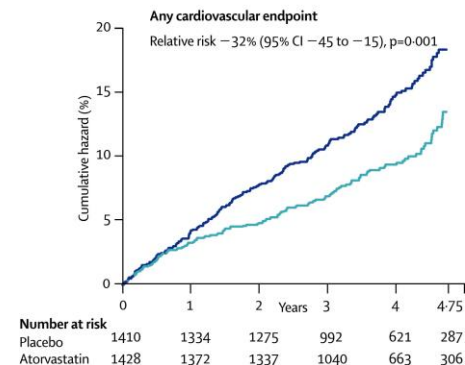
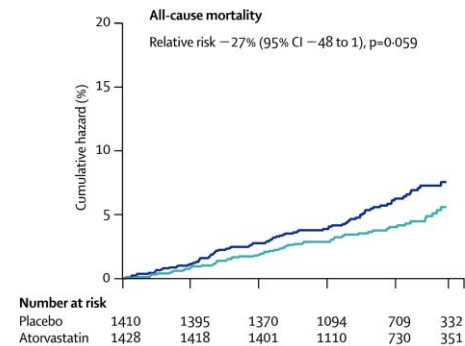
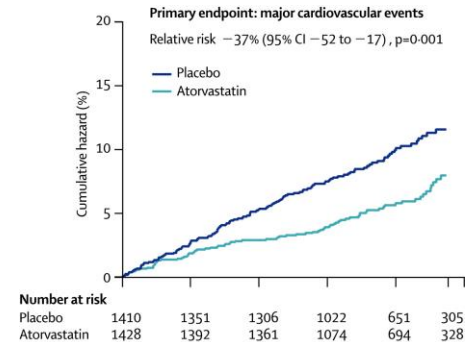
BP Goal	CVRM 2011	NICE 2011	ESC/ESH 2013	ASH/ISH 2014	JNC 8 2014
Age <60	<140	<140/90	<140/90	<140/90 (<130/80)	<140/90
Age 60-80	<140	<140/90	<140-150/90	<140/90	<150/90
Age >80	<150	<150/90	<140-150/90	<150/90	<150/90
Diabetes	<140 (<130)	-	<140/85	<140/90	<140/90
CKD	-	-	<140/90 (<130/90)	<140/90	<140/90



“Cholesterol” verlagen

LDL verlaging werkt prima

- CARDS studie
- Mensen met DM2 zonder vaatziekten
- Vergelijking placebo met atorvastatine
- Met atorvastatine
 - **37% minder HVZ**



LDL verlaging helpt heeeel veel

Meta-analyse

Alle 18686 patienten met DM2 uit de trials

Mediane FU 4,3 jaar

Per 1 mmol/L LDL daling

Dood	0.91 (0.82-1.01)
VascDood	0.87 (0.76-1.00)
HVZ	0.79 (0.72-0.86)

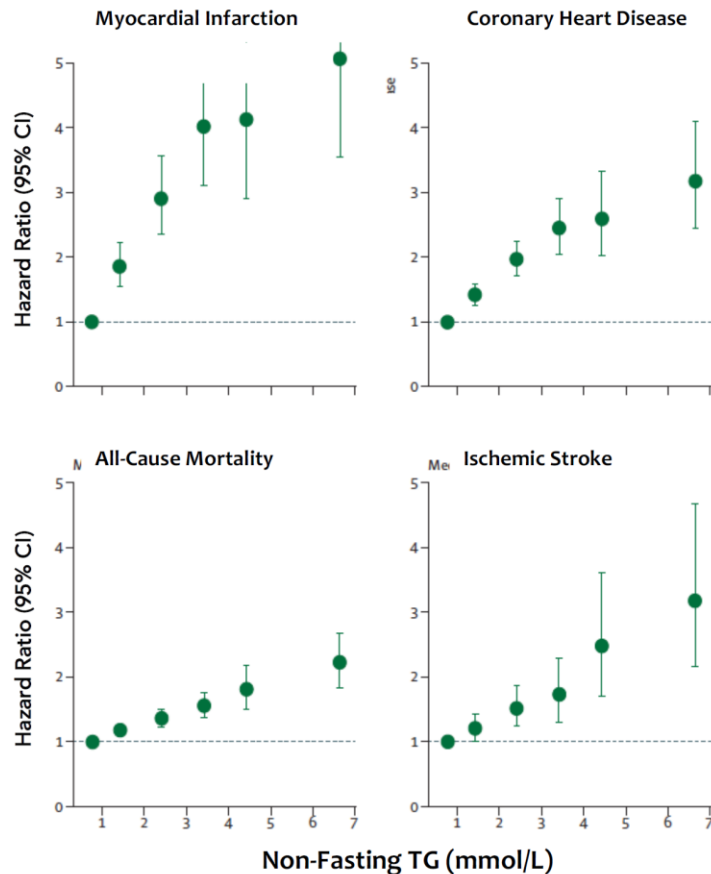


Ja maar, triglyceriden dan Jan?

- Met een statine maak je het LDL lager
- Maar je doet niet zo heel veel op triglyceriden toch?



Triglyceriden zijn ook niet fijn



Large Population Based Studies Show Consistent Risk Associations

Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study. Median Follow-Up 6 years

No. Subjects >90,000
MI = 3287
CHD = 7183
Ischemic Stroke = 2994
All Cause Mortality = 14,547



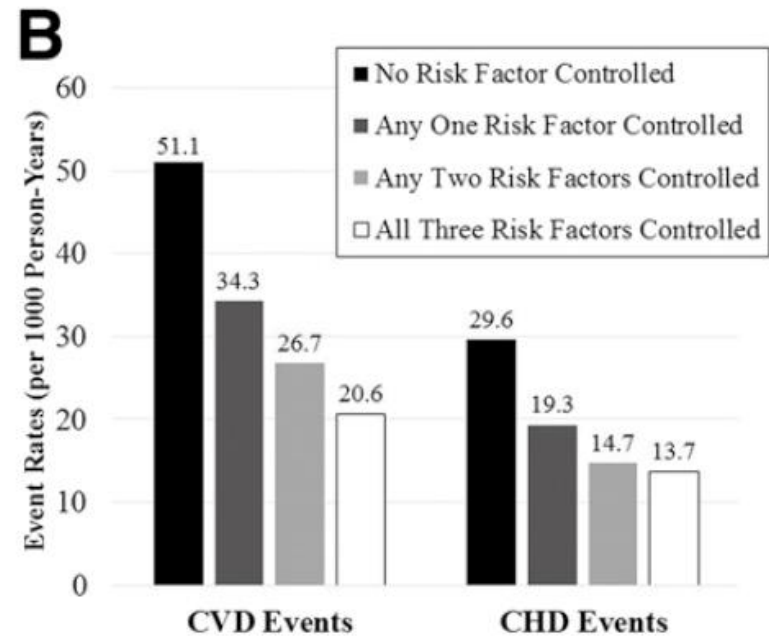
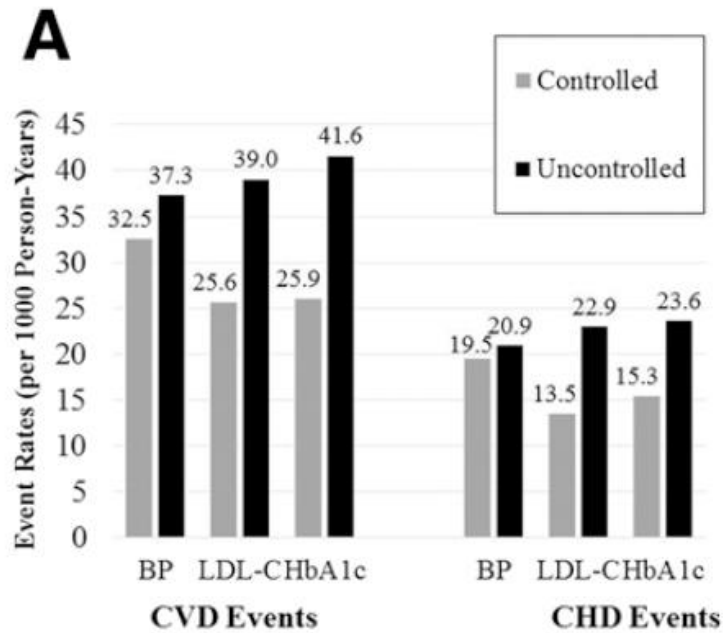
Nog veel onduidelijk

- Medicijnen die triglyceriden verlagen, verlagen de kans op HVZ niet heel erg
- Maar **wel als het Tg hoog is en het HDL laag is**
- Maar ja, dat is nog nooit goed onderzocht...

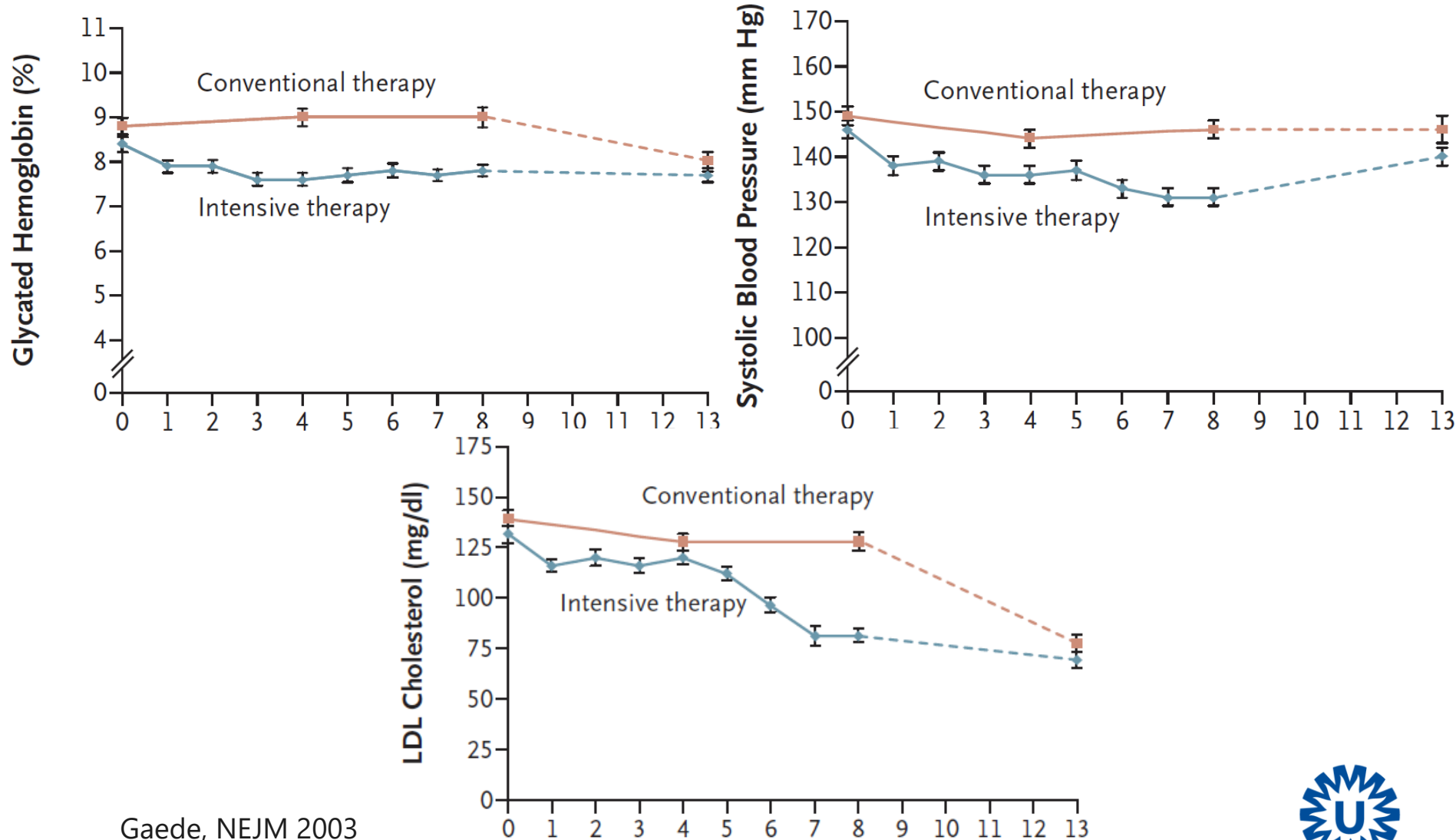


Cholesterol, bloeddruk en suikers goed behandelen tegelijkertijd?

Hoe vaker je goed zit, hoe beter het gaat



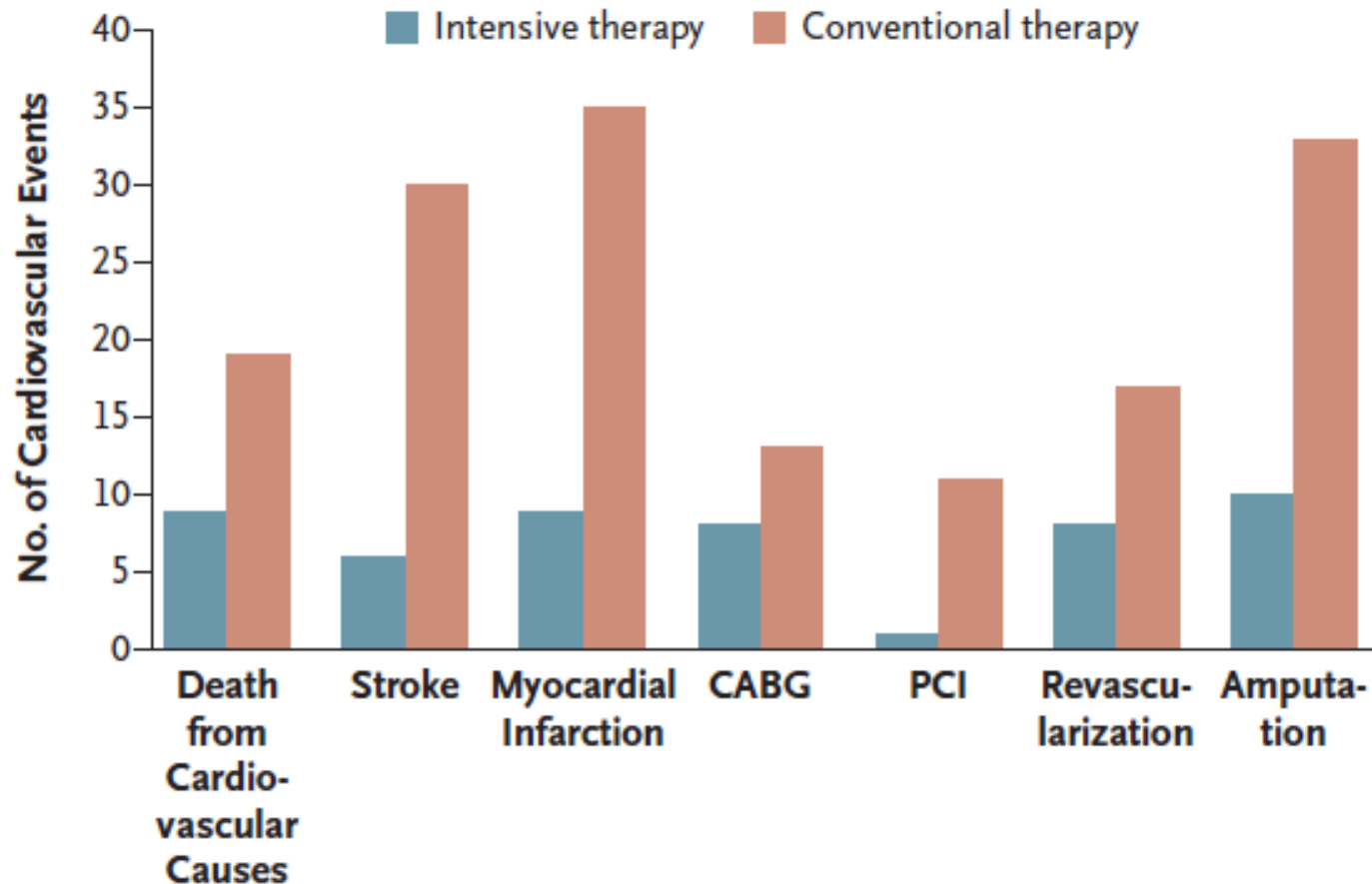
Maar wat als we alles goed behandelen?



Gaede, NEJM 2003

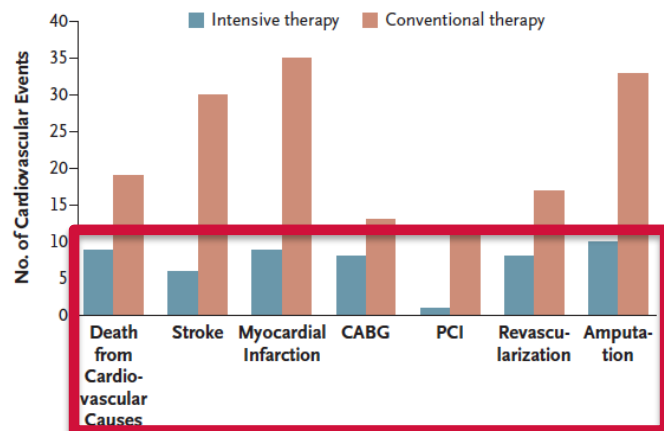


Dan valt er heel veel te winnen!



Casus

- **Stel, alles is gelukt**
 - LDL < 1.8 mmol/L
 - RR < 140/90 mmHg
 - HbA1c < 53 mmol/mol

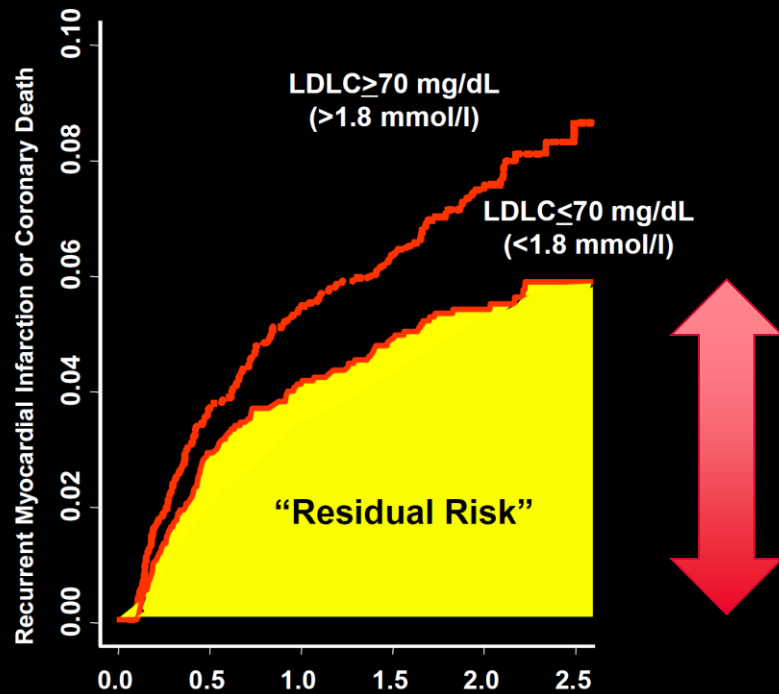


Zelfs al is alles goed behandeld, dan nog heb je een hogere risico dan iemand zonder diabetes



Dat noem je: Residual Risk

Statin Therapy, LDL Cholesterol, and Secondary Prevention



Ridker et al, NEJM 2005

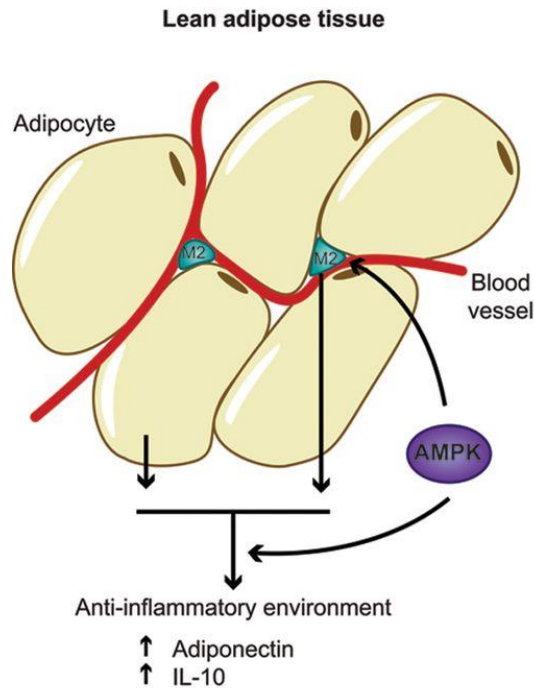


Waar kunnen we nog meer winnen?

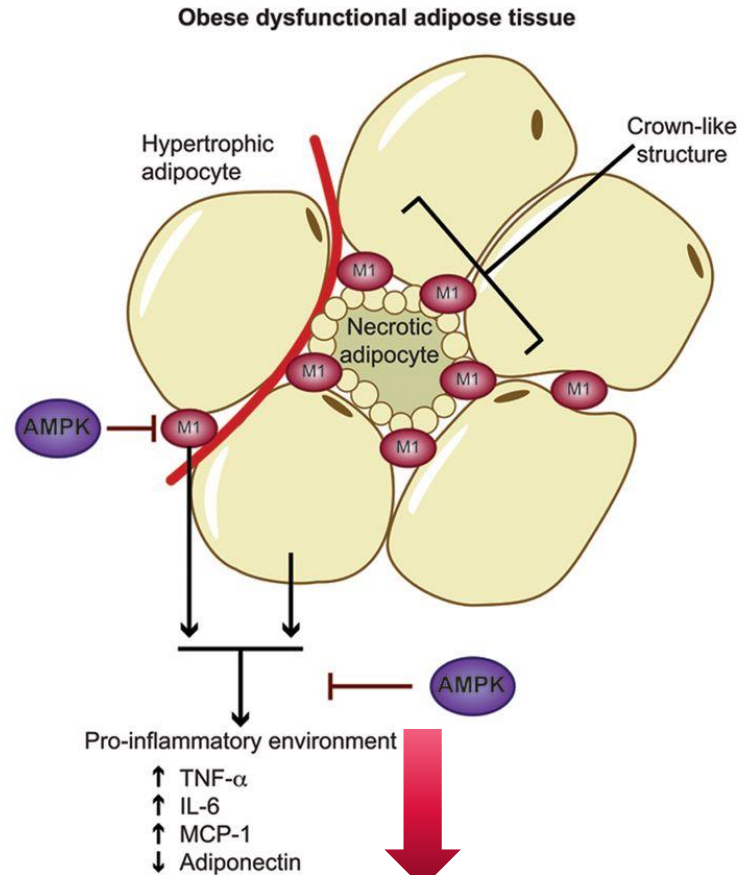
- Slimme (nieuwe en dure) glucose verlagende middelen
 - Gunstige effecten LOS van glucose verlaging
 - SGLT2-inhibitoren
 - GLP-1 analogen
- Triglyceriden verlagen
 - In studies momenteel
 - Visolie
 - PPAR- α middelen
- Strengere doelen voor HbA1c, LDL en bloeddruk
- **Minder ontsteking, door ...**



Te zwaar = te grote vetcellen die het moeilijk hebben en ontsteking geven



MINDER ontsteking



MEER ontsteking

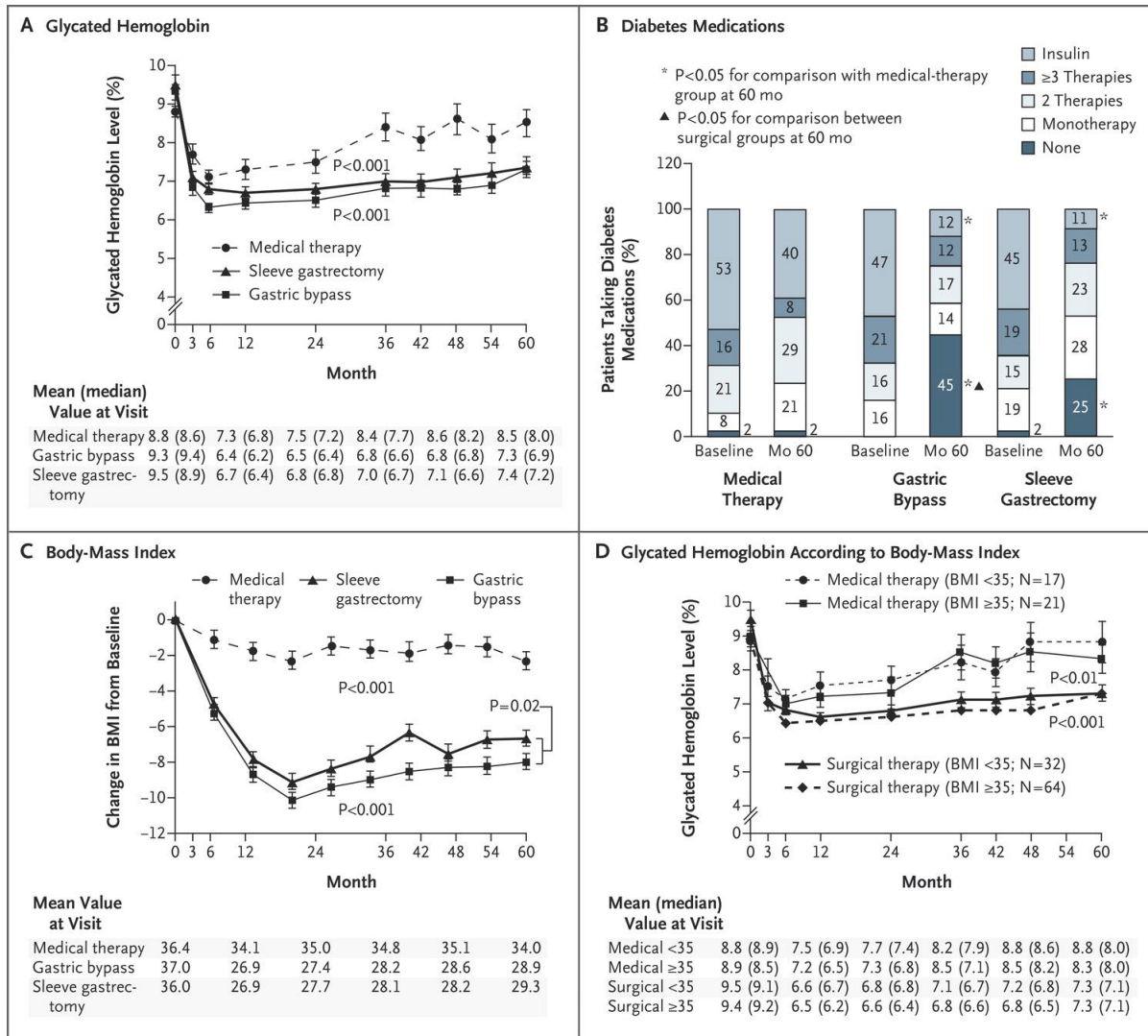


Afvallen dus!

- **Afvallen + gezonder eten + bewegen zorgen voor:**
 - Minder grote vetcellen
 - Minder ontsteking
 - Meer insuline gevoeligheid
 - Lagere bloeddrukken
 - Lagere triglyceriden en hoger HDL
 - Minder klachten



Afvallen to the max: Bariatrie



Conclusie: **The bad side**

- Als je zwaarder wordt, worden je vetcellen groter
- Grotere vetcellen zorgen voor ontsteking
- Ontsteking geeft minder insuline gevoeligheid
- Minder insuline gevoeligheid en ontsteking geven
 - Hoge bloedsuikers
 - Hoge bloeddrukken
 - Hoog cholesterol



Conclusie: The good side

Afvallen, bewegen, en zeker bariatric, verbeteren veel!

- Je kunt vaatziekten voorkomen door
 - Bloeddrukken te laten dalen (nu nog < 140/90 mmHg)
 - Glucoses te laten dalen (meestal < 53 mmol/mol)
 - Cholesterol te laten dalen (tenminste < 2.5 mmol/L)
- En er komt/is nog meer!
 - Glucoseverlagende middelen
 - Ontstekingsremmende middelen
 - Triglyceriden verlagende middelen
 - Strengere doelen van ...
 -



CVRM 2017 doe je met een app...

Google play Zoeken

Apps Categorieën Startpagina Populairst Nieuwe releases

Mijn apps
Winkelen
Games
Keuze van de redactie

Vaatrisico
HealthByte B.V. - 20 augustus 2014
Medisch

Geïnstalleerd

Deze app is compatibel met al uw apparaten.

★★★★ (6) 8+1 +5 onder wie J

Vaatrisico

EVSM SCORE Huisstabel

EVSM SCORE Huisstabel

EVSM SCORE Huisstabel

4%

