

Type 2 diabetes is een progressieve ziekte: hart- en vaatziekten

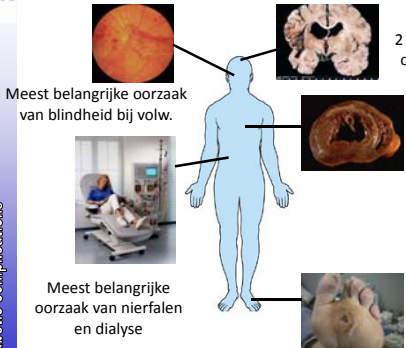


Bruce H.R. Wolffenbuttel, internist-endocrinoloog
 Universitair Medisch Centrum Groningen
 Afd. Endocrinologie: www.umcg.net
 Blog: www.gmed.nl
 Twitter: @bhrw

Duality of interest

- Research grants, advisory boards and clinical trial participation in the field of endocrine diseases and diabetes mellitus:
 - Alteon Inc
 - Astra Zeneca
 - Eli Lilly
 - Novartis
 - Pfizer
 - Roche
 - Amylin / BMS
 - AMGEN
 - Becton Dickinson
 - Glaxo Smith Kline
 - Novo Nordisk
 - Merck
 - Sanofi Aventis
 - Boehringer Ingelheim
- BMI 24,3 kg/m², waist circumference 98 cm
- Positive family history for T2DM

Vasculaire complicaties bij diabetes



Meest belangrijke oorzaak van blindheid bij volw.

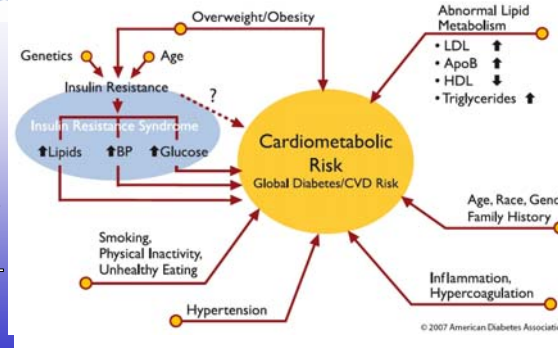
2 - 6x verhoogde kans op coronaire hartziekte en beroerte

Meest belangrijke oorzaak van nierfalen en dialyse

Amputaties 15x zo vaak

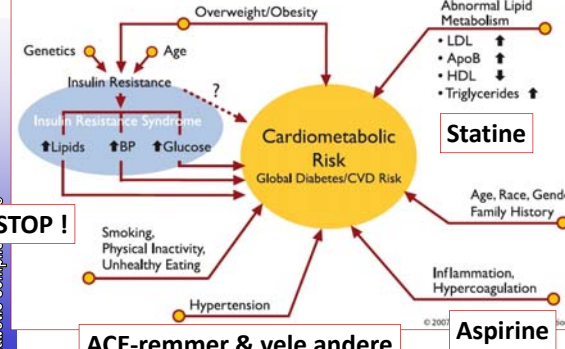
American Diabetes Association, Vital Statistics 1996

Type 2 diabetes: een gecompliceerde manier om hart- en vaatziekten te krijgen en jong te overlijden



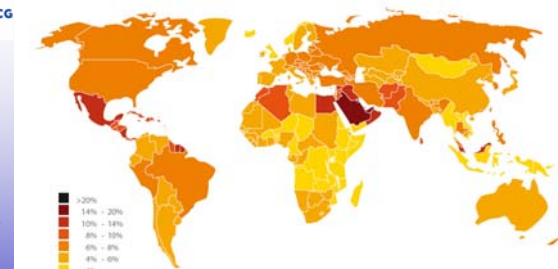
© 2007 American Diabetes Association
www.diabetes.org/CMR

Type 2 diabetes: een gecompliceerde manier om hart- en vaatziekten te krijgen en jong te overlijden

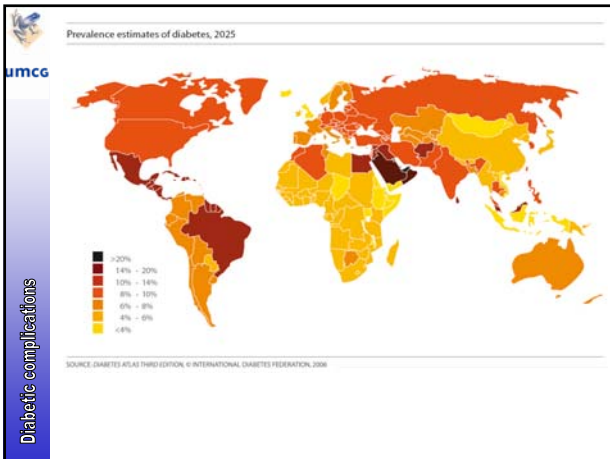


© 2007 www.diabetes.org/CMR

Prevalence estimates of diabetes, 2007



SOURCE: DIABETES ATLAS THIRD EDITION, © INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2008



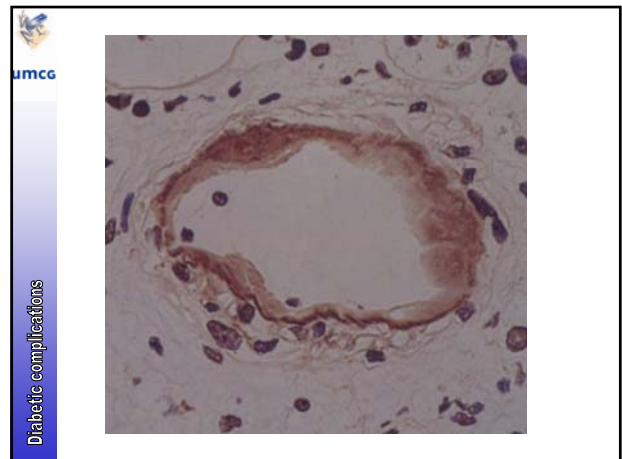
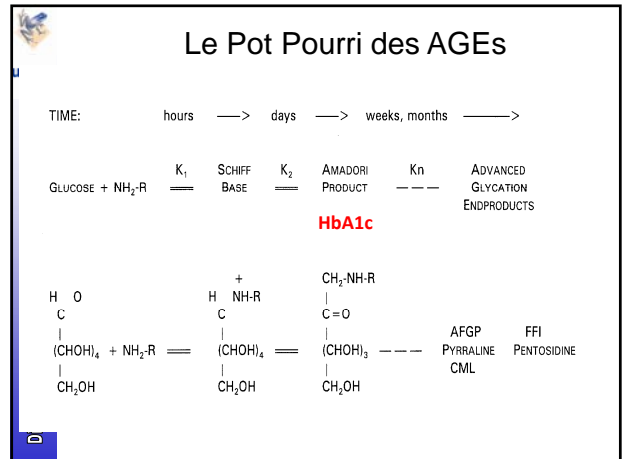
De epidemie van diabetes-gerelateerde complicaties

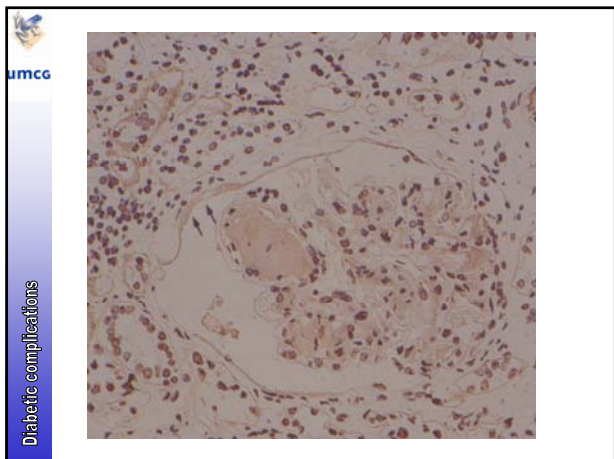
1. Toename type 2 ('obesitas / lifestyle') én type 1 diabetes
2. Hogere kosten voor behandeling (ondanks 'off-patent' statines)
3. Toename aantal patiënten met complicaties, bypass operaties, dialyse, transplantatie

Diabetic complications

AGEs en hun gevolgen
(‘Advanced glycation endproducts’)

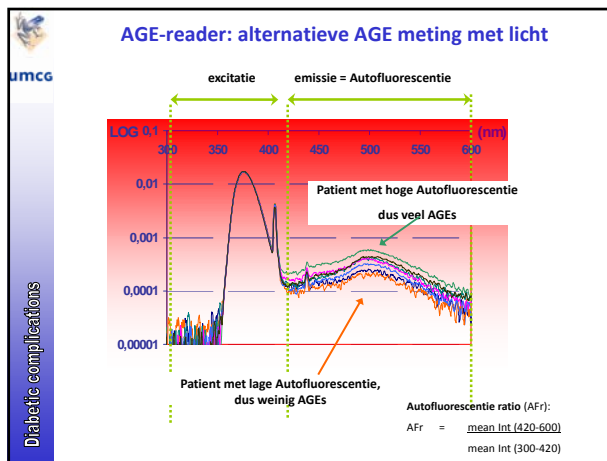
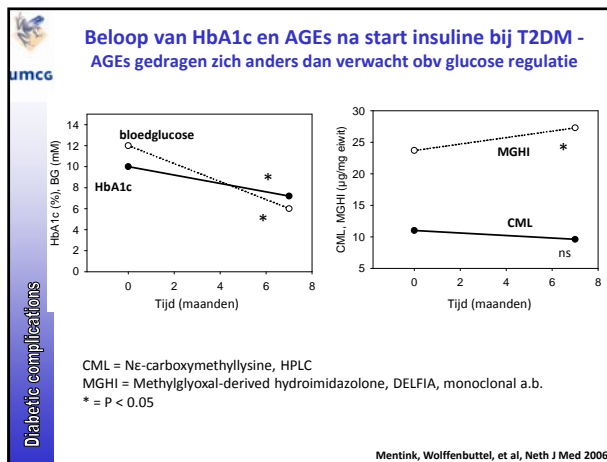
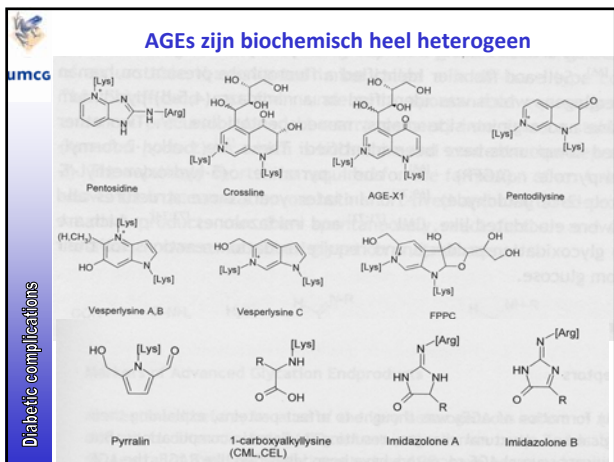
Diabetic complications





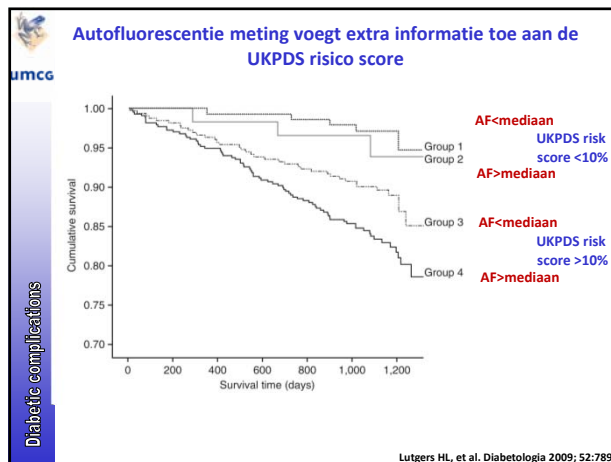
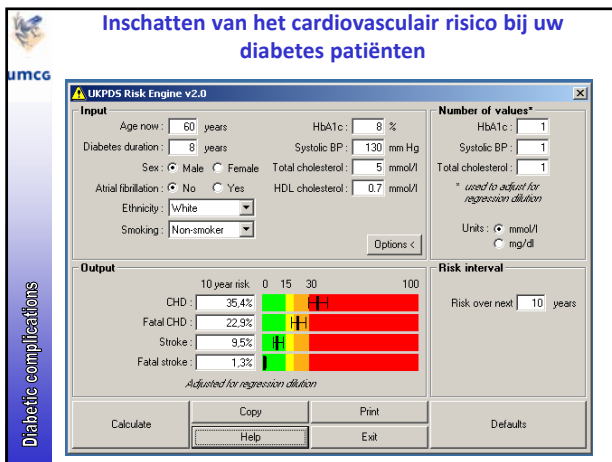
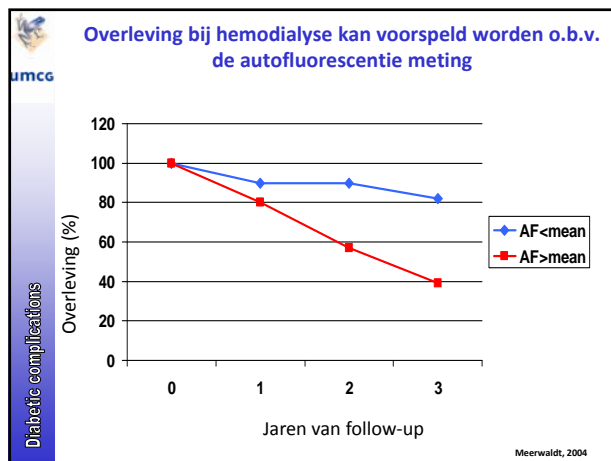
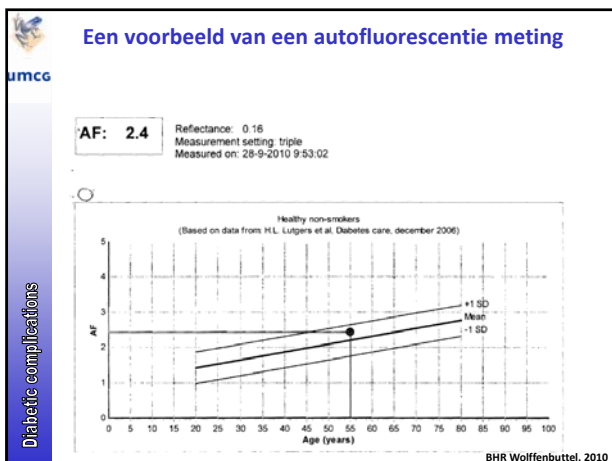
Gevolgen van AGE vorming

- Opname door receptoren in de vaatwand
 - activatie van gladde spiercellen, versnellen van atherosclerose
- Ophoping op eiwitten in weefsels
 - in de bloedvaten – stijve vaten, afterload ↑
 - in het hart - diastolische dysfunctie
 - in de nier – diverse veranderingen niermatrix
 - in bindweefsel - LJM, Carpaal tunnel syndroom
 - op vetdeeltjes in bloed – maakt deze meer atherogeen

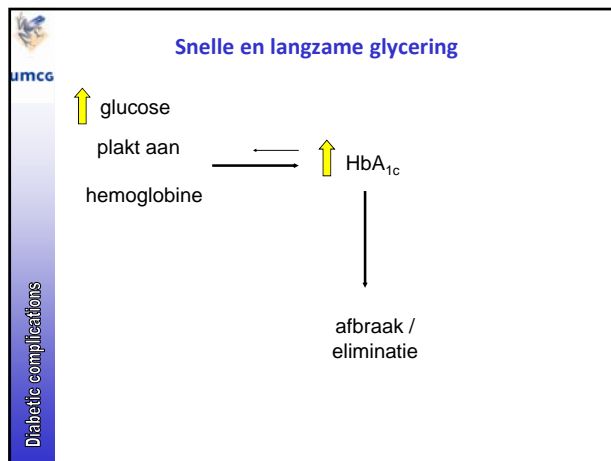


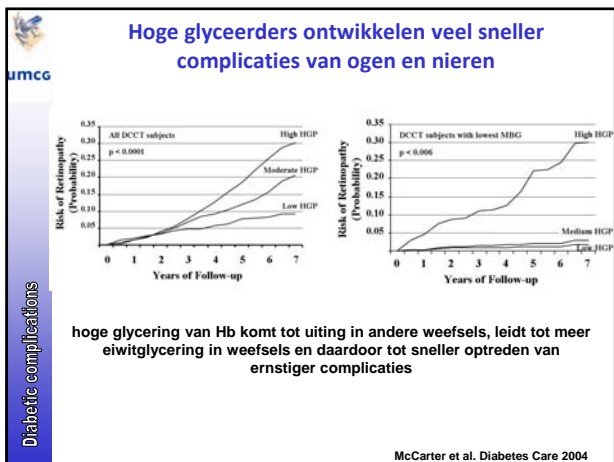
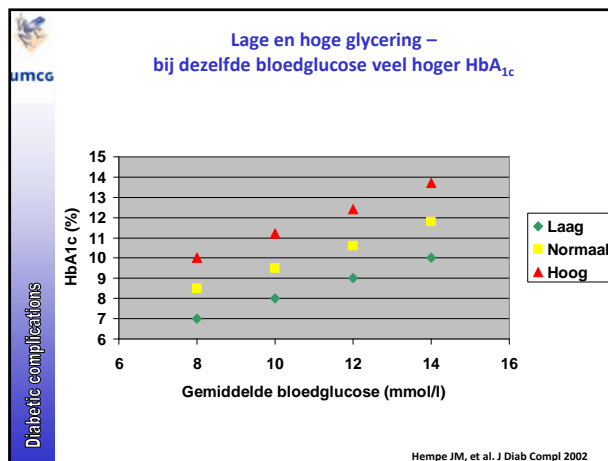
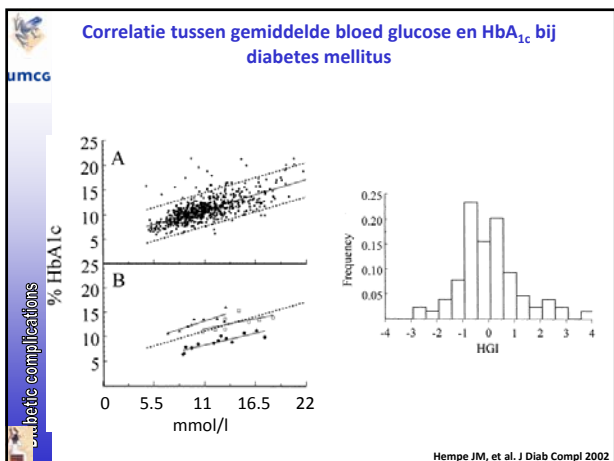
Diabetic complications

Diabetic complications

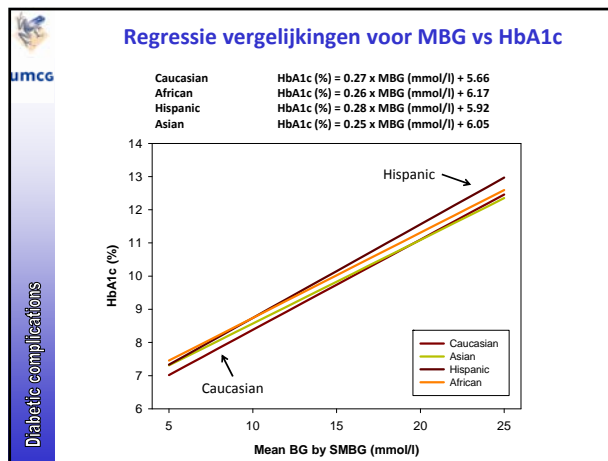
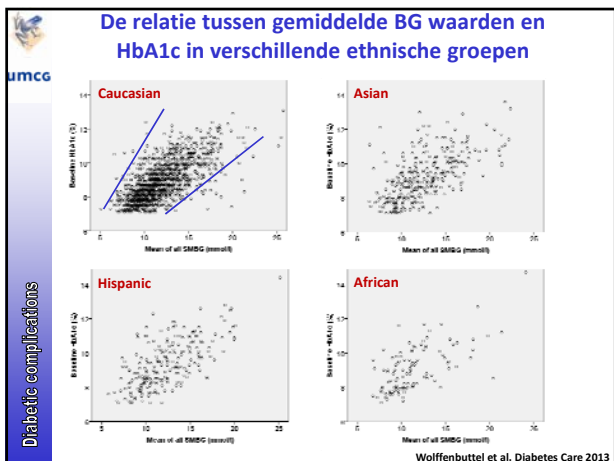


HbA_{1c} is slechts een bronzen standaard





- ### Factoren die hoogte van het HbA_{1c} beïnvloeden
- Hemoglobine genen
 - Mutaties in hemoglobine *
 - Roken
 - Geslacht
 - Ethnische achtergrond
 - Hoogte van Hb zelf
 - IJzergebrek
 - Glucose
- * meest bekend: HbS (sikkelcel), mensen met veel HbF



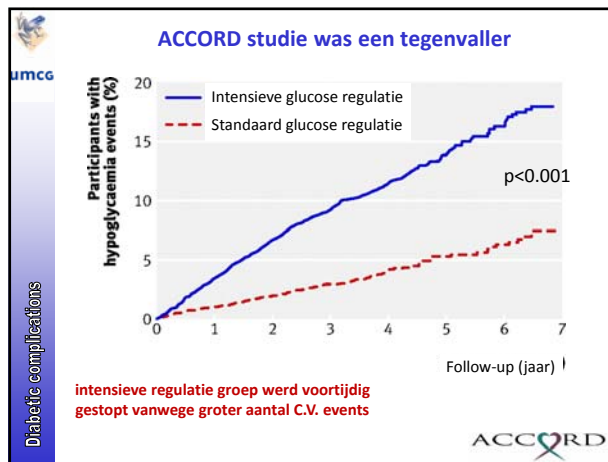
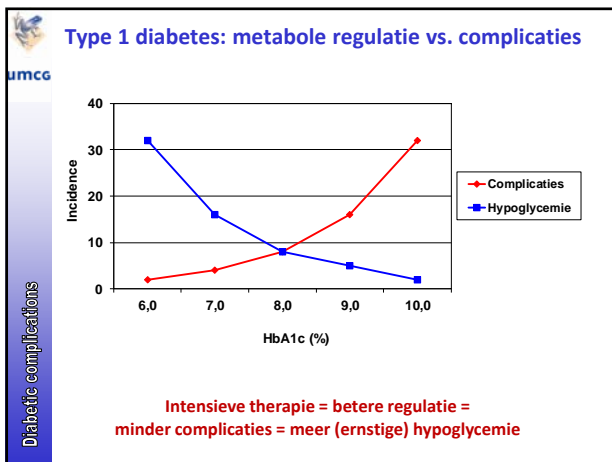
Voor een bepaalde bloedglucose, hebben Kaukasiërs de laagste HbA1c

HbA1c (%)	MBG (mmol/l)			
	6.0	9.0	12.0	16.0
Caucasisch	7.29	8.11	8.92	10.01
Aziatisch	7.56	8.31	9.07	10.08
Spaans	7.61	8.46	9.30	10.43
Negroïd	7.71	8.48	9.25	10.28
Δ Spaans – Caucasisch	0.32	0.35	0.38	0.42
Δ Negroïd - Caucasisch	0.42	0.37	0.33	0.27

MBG, mean blood glucose

Hypoglycemie en het hart

waarom kan intensieve (insuline) therapie soms schadelijk zijn ?



Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study

Craig J Currie, John R Peters, Aodán Tymann, Marc Evans, Robert J Heine, Oswald L Bracco, Tony Zagar, Chris D Poole

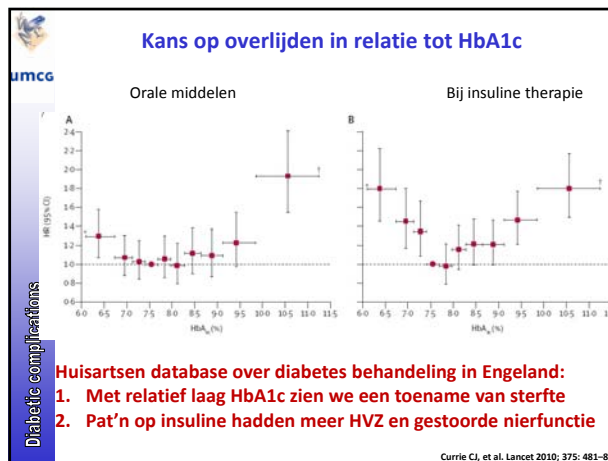
Engels huisartsen database 1986 –2008

Two cohorten - een daarvan:

- Intensivering van behandeling naar insuline

Mortaliteit versus HbA_{1c}

Published Online January 22, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(09)61969-3



Zelfde HbA1c, verschillende aantal hypoglycemieën

umcc

Diabetic complications

Patient 1:

- type 2 diabetes ged. 5 jaar
- metformine 2dd 1000 mg, sitagliptine 100mg
- HbA1c 6.5%
- geen hypoglycemie

Patient 2:

- type 2 diabetes ged. 8 jaar
- metformine 2dd 1000 mg, glargine 44 U a.n.
- HbA1c 6.5%
- 3 milde hypo's per week
- 1 ernstige hypoglycemie per persoon per jaar

We weten veel over de metabole effecten van verschillende diabetes behandelingen, maar bijna niets van hun lange termijn effecten !!

Hypoglycemie verlengt het QT-interval

umcc

Diabetic complications

QTc

verlenging

hypo

normaal

Hypoglycemische clamp: effect op QTc, kalium, hartslag en bloeddruk bij 16 dolescenten met type 1 diabetes

umcc

Diabetic complications

Ernstige QT verlenging in één*

QTc verlenging bij alle pat'n

* tweelingbroer van een diabeet die op 16-jarige leeftijd dood in bed was aangetroffen

Rothenbuhler et al. Diabetic Med 2008; 25: 1483-5

Hypoglycemie gerelateerde ECG afwijkingen

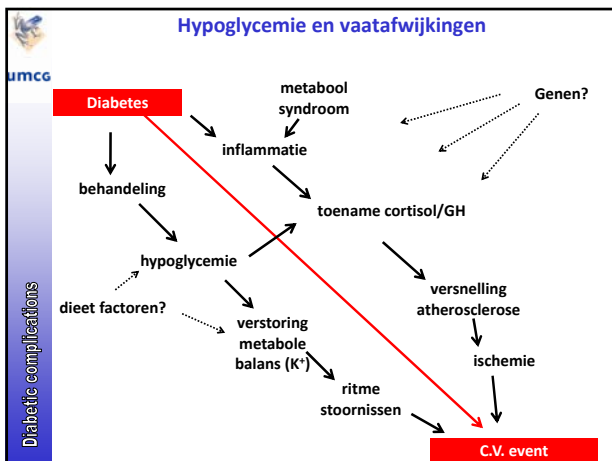
umcc

Diabetic complications

a Sinus bradycardie (31 sl/min) om 6:10 u met BG-CGM van 3.1 mmol/l, deze was van 4:40 tot 5:15 u lager dan 2.2 mmol/l

b Couplet van multifocale VESsen om 1:20 u, voorafgegaan door QTc interval van 560 ms. BG-CGM niveau was 3.4 mmol/l, vlak tevoren varieerde dit tussen 2.9 en 3.2 mmol/l

c Variabele structuur P top, om 4:30 u met BG-CGM van 2.3 mmol/l. Patiënt bleef gedurende 90 min zo'n lage BG houden



Samenvatting

umcc

Diabetic complications

- AGEs spelen een belangrijke rol bij ontstaan van complicaties
- HbA1c is slechts een bronzen standaard voor glucose regulatie
- Scherpe regulatie door intensieve therapie voorkomt complicaties, mits vanaf begin van diabetes ingesteld
- Ernstige hypoglycemie is niet goed voor je hart en bloedvaten