



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering 29 november 2012

Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg



Réunion de consensus - 29 novembre 2012

Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	21
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering is de achtentwintigste in de reeks en handelt over “Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg”.

Uit epidemiologische gegevens blijkt dat over heel de wereld de prevalentie van type 2-diabetes toeneemt. Een gelijkaardige evolutie kunnen wij in België waarnemen, zoals zal blijken uit de Farmanet gegevens die op deze conferentie zullen meegedeeld worden. Naast genetische voorbeschikking zijn vooral lifestyle factoren zoals obesitas, sedentair leven, urbanisatie en toegenomen leeftijd van de bevolking hiervoor verantwoordelijk.

Type 2-diabetes is niet alleen een aandoening die gekenmerkt wordt door afwijkingen in het glucose- en vetmetabolisme, maar vooral een risicofactor voor cardiovasculaire comorbiditeit. De ontwikkeling van diabetische macro- en microangiopathie leidt tot schade in diverse organen zoals nieren, ogen, hart, centrale en perifere zenuwstelsel. De diabetespatiënt heeft daarom een belangrijk risico op ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire accidenten en perifere vaatlijden. Het is duidelijk dat een doeltreffende behandeling van type 2-diabetes niet alleen gericht moet zijn op de correctie van de metabole afwijkingen maar vooral op het voorkomen van deze orgaanschade.

De consensusvergaderingen richten zich tot de voorschrijvers van de eerstelijnszorg. Het thema van vandaag zal dus worden beperkt tot de aspecten die rechtstreeks betrekking hebben op de medische beslissingen die in de eerstelijnszorg worden genomen. Belangrijke aspecten van de behandeling van diabetes kwamen al aan bod in recente consensusconferenties. Voor onder andere de preventie van cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen verwijzen wij u naar de desbetreffende juryrapporten.

Wereldwijd zijn alle richtlijnen het eens om metformine te beschouwen als het eerstelijns-geneesmiddel bij de behandeling van type 2-diabetes. Daarom zal de discussie tijdens deze conferentie zich vooral richten op de alternatieven voor metformine bij contra-indicatie of intolerantie, en op de plaats van de andere antidiabetica en insuline, wanneer metformine alleen onvoldoende doeltreffend is. Tevens zal de aanpak in de eerstelijnszorg van prediabetes besproken worden. Tenslotte eindigt de conferentie met een panelgesprek tussen een huisarts, een diabetoloog en een apotheker. De onderwerpen die de sprekers zullen aansnijden, elk vanuit hun eigen perspectief, zijn de factoren die een optimale behandeling van diabetes in de weg staan en op welke wijze hierin verbetering kan gebracht worden in de dagelijkse praktijk.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie (zie p. 11). Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experts, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de Belgische klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Gert Verpooten
Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 28ème de la série et concerne la « Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins ».

Il ressort de données épidémiologiques que la prévalence du diabète de type 2 augmente dans le monde entier. Nous pouvons observer une évolution analogue en Belgique, comme le montrent les données de Pharmanet, qui seront communiquées lors de cette conférence. Outre la prédisposition génétique, les causes en sont surtout des facteurs de mode de vie, comme l'obésité, la sédentarité, l'urbanisation et l'accroissement de l'âge de la population.

Le diabète de type 2 n'est pas seulement une affection caractérisée par des anomalies du métabolisme du glucose et des graisses mais également et surtout un facteur de risque de comorbidité cardiovasculaire. Le développement de la macroangiopathie et de la microangiopathie diabétiques cause des dégâts dans divers organes comme les reins, les yeux, le cœur, le système nerveux central et périphérique. Pour cette raison, le patient diabétique court un risque important d'insuffisance cardiaque ischémique, d'accidents cérébrovasculaires et d'insuffisance vasculaire périphérique. Il est clair qu'un traitement efficace du diabète de type 2 doit tendre non seulement à corriger les anomalies métaboliques mais surtout à prévenir ces dommages organiques.

Les réunions de consensus s'adressent aux prescripteurs des soins de première ligne. Par conséquent, le thème d'aujourd'hui se limitera aux aspects qui concernent directement les décisions médicales qui sont prises en première ligne. Des aspects importants du traitement du diabète ont déjà été abordés dans de récentes conférences de consensus. Pour la prévention notamment des affections cardiovasculaires et cérébrovasculaires, nous vous renvoyons aux rapports de jury en la matière.

À l'échelle mondiale, toutes les directives s'accordent à considérer la metformine comme le médicament de première ligne pour le traitement du diabète de type 2. Aussi les discussions menées lors de la présente conférence porteront-elles surtout sur les alternatives à la metformine en cas de contre-indication ou d'intolérance, et sur la place des autres antidiabétiques et de l'insuline lorsque la metformine seule n'est pas assez efficace. De même, nous examinerons comment approcher le prédiabète dans les soins de première ligne. Enfin, la conférence s'achèvera sur un débat entre un médecin généraliste, un diabétologue et un pharmacien. Les sujets que les intervenants aborderont, chacun de leur propre point de vue, sont les facteurs qui font obstacle à un traitement optimal du diabète et la manière dont des améliorations peuvent y être apportées dans la pratique de tous les jours.

Méthodologie

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise (voir p. 21). Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens belges dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Gert Verpooten
Président du Comité d'organisation de cette réunion de Consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Gert Verpooten

Secretaris: H. Beyers (RIZIV)

Deskundigen: J. Ruige, M. Vanhaeverbeek

Leescomité: A. Van Meerhaeghe

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: G. Goesaert

Leden CEG: P. Chevalier, F. Niesten, O. Van de Vloed

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Peter Dieleman (huisarts)
- Marius Laurent (specialist)
- Pierre-Joël Schellens (huisarts)Ondervoorzitter
- Veerle Van der Stighelen (huisarts)
- Michel Vanhalewyn (specialist)
- Raf van Hoeyweghen (specialist) Voorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Carina Bonnewyn
- Heidi Goethals

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Nathalie Duquet
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigster van de paramedici

- Anne De Vits

Vertegenwoordigster van de zorgtrajectpromotoren

- Ingrid Druyts

Vertegenwoordigers van het publiek

- Stijn Deceukelier
- Hanelore Storms

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président : Gert Verpooten

Secrétaire : H. Beyers (INAMI)

Experts : J. Ruige, M. Vanhaeverbeek

Comité de lecture : A. Van Meerhaeghe

Représentant du groupe bibliographique : G. Goesaert

Membres CEM : P. Chevalier, F. Niesten, O. Van de Vloed

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl

Jury

Représentants des médecins

- Peter Dieleman (médecin généraliste)
- Marius Laurent (spécialiste)
- Pierre-Joël Schellens (médecin généraliste) Vice-président
- Veerle Van der Stighelen (médecin généraliste)
- Michel Vanhalewyn (médecin généraliste)
- Raf van Hoeyweghen (spécialiste) Président

Représentants des organismes assureurs

- Carina Bonnewyn
- Heidi Goethals

Représentants des pharmaciens

- Nathalie Duquet
- Charlotte Verrue

Représentante des paramédicaux

- Anne De Vits

Représentante des promoteurs de trajets de soins

- Ingrid Druyts

Représentants du public

- Stijn Deceukelier
- Hanelore Storms

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)"

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

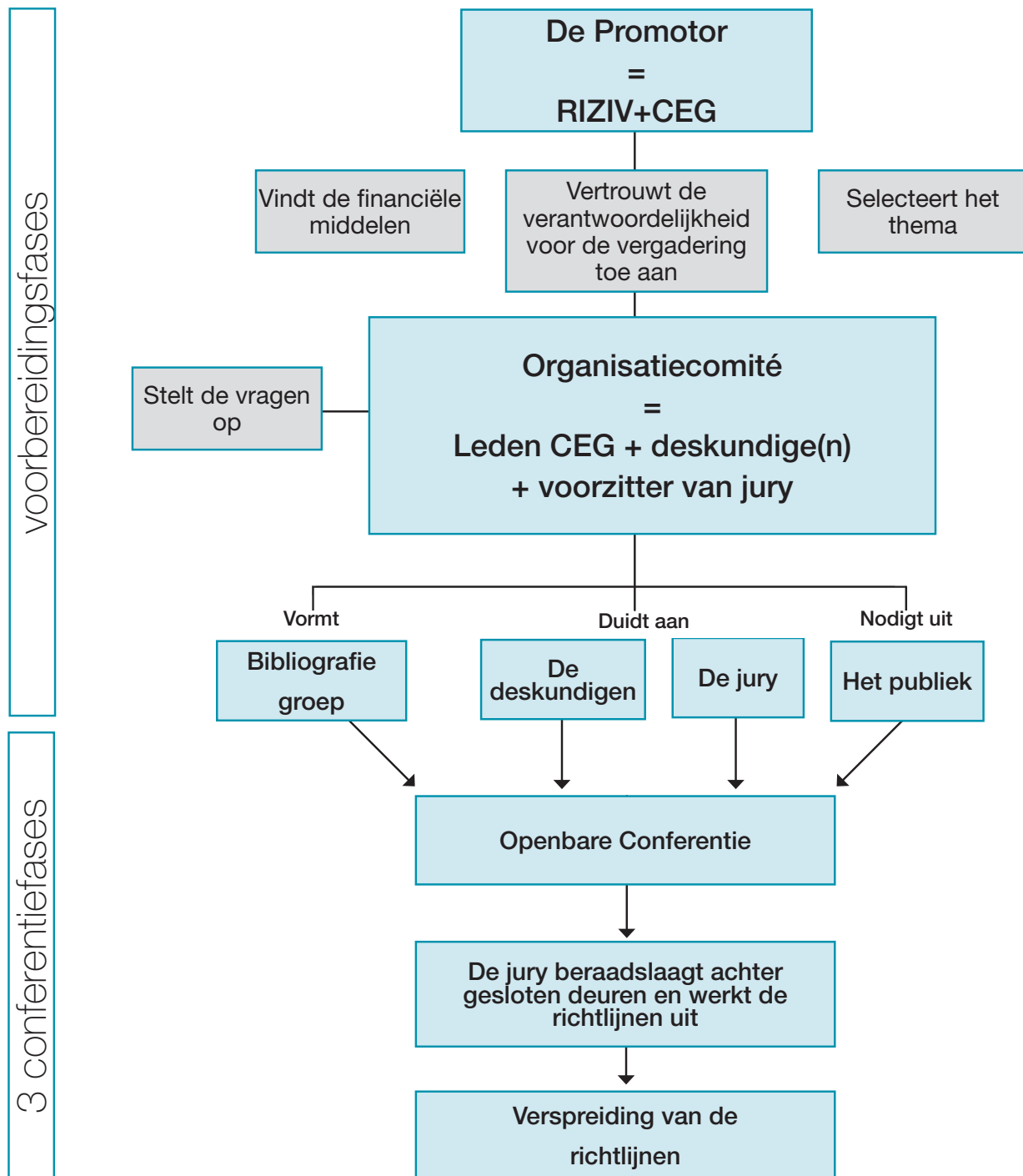
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de Promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- o definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- o helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- o organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- o organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- o geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- o onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- o niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- o methodologen
- o vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- o vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- o 6 artsen
- o 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- o 2 apothekers
- o 2 verplegers
- o 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- o ervaring hebben met het werken in groep
- o geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- o niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- o geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- o geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de Voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury gegeven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

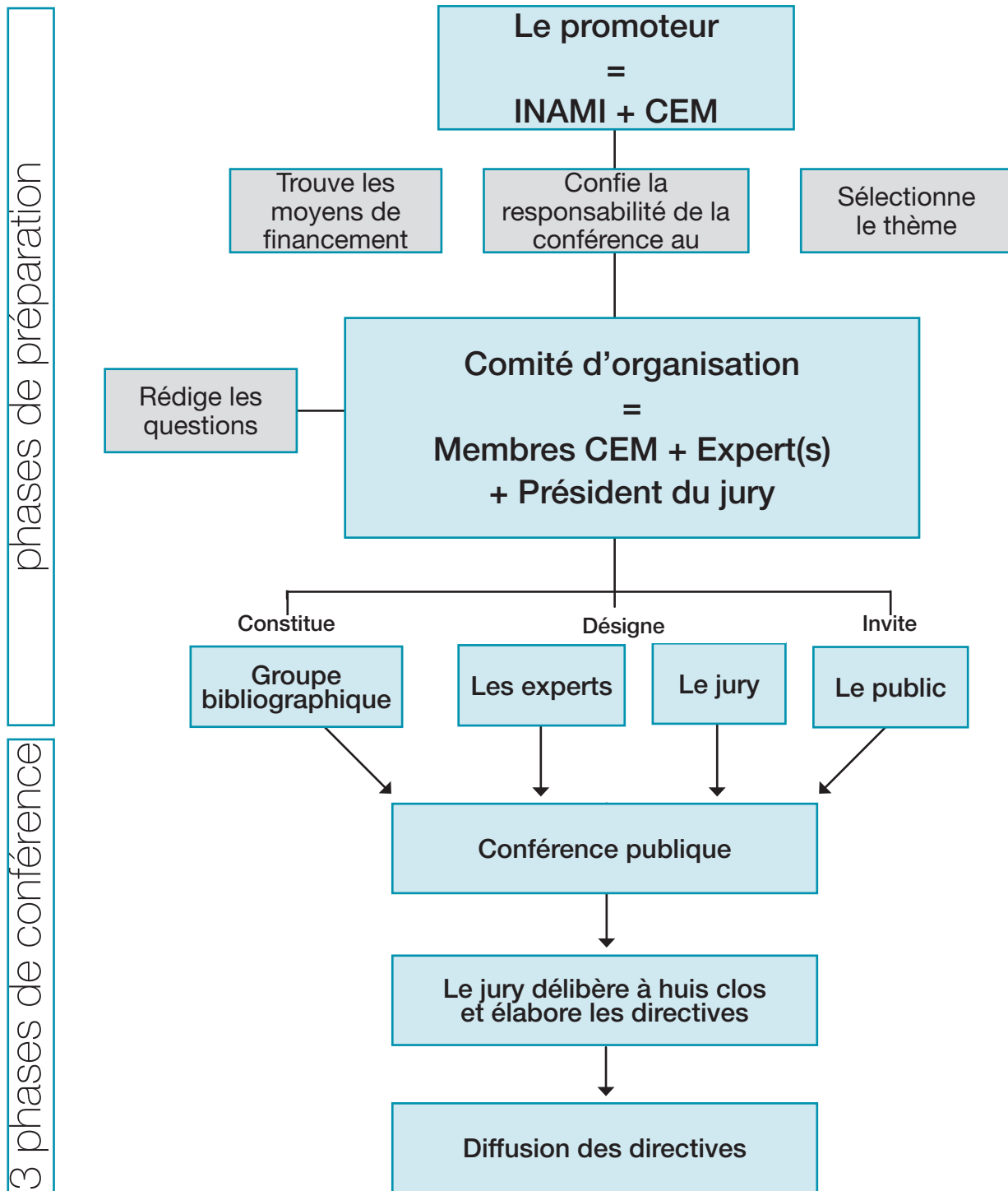
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du Promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le Président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le Président coordonne le jury.

PROFIL

Le Président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u45

Onthaal

09u30

Inleiding

Dr. Michel Vermeylen

Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

09u35

Toespraak

Dr. Arié Kupperberg, vertegenwoordigt Mevrouw Laurette Onkelinx, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

09u40

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg

Dr. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

09u55

Methodologie van de consensusvergaderingen

Prof. Gert Verpoeten, UA - Voorzitter van het Organisatiecomité

10u05

Bibliografiegroep

Methodologie van het bibliografisch onderzoek

Dr. Griet Goesaert, vzw Farmaka asbl

Epidemiologie en therapeutische doelen

10u15

Bibliografiegroep

Samenvatting van het bibliografisch onderzoek

Prof. Dr Michel Vanhaeverbeek, CHU Charleroi

10u25

Commentaar van de deskundige

Dr Laurent Crenier, ULB

10u55

Discussie

11u10

Pauze

Behandeling van type 2-diabetes Monotherapie

- 11u30** [Bibliografiegroep](#)
Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Griet Goesaert, vzw Farmaka asbl
-
- 11u45** [Metformine: contra-indicaties en alternatieven: commentaar van de deskundige](#)
Dr. Paul Arnouts, AZ Turnhout
-
- 12u05** [Metformine: intolerantie en alternatieven: commentaar van de deskundige](#)
Prof. Dr. Johannes Ruige, UGent
-
- 12u20** [Discussie](#)
-
- 12u40** [Lunch](#)

Behandeling van type 2-diabetes Als metformine alleen niet meer volstaat

- 13u45** [Bibliografiegroep](#)
Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Gerben Vandermeiren, vzw Farmaka asbl
-
- 14u00** [Antidiabetica: commentaar van de deskundige](#)
Prof. Dr Françoise Féry, ULB
-
- 14u20** [Insulines: commentaar van de deskundige](#)
Dr. Frank Nobels, OLV Aalst
-
- 14u40** [Discussie](#)

Behandeling van prediabetes

- 15u00** Prediabetes : definitie en evolutie op lange termijn:
commentaar van de deskundige
Prof. Dr. Christophe De Block, UA
-
- 15u15** Bibliografiegroep
Gebruik van antidiabetica - Samenvatting van het bibliografisch
onderzoek
Dr. Hera Decat, vzw Farmaka asbl
-
- 15u30** Commentaar van de deskundige
Prof. Dr Jean-Paul Thissen, UCL
-
- 15u45** Discussie
-
- 16u00** Pauze

Panelgesprek - Behandeling van type 2-diabetes: verbeteringsfactoren en obstakels in de dagelijkse praktijk

- 16u20** Panelleden
Prof. Dr André Scheen, ULg
Prof. Dr. Johan Wens, UA
Prof. Apr. Koen Boussery, Ugent
-
- 16u50** Discussie
-
- 17u00** Einde
-
- 18u30** Vergadering van de jury

Programme scientifique

08h45	Accueil
09h30	Introduction Dr Michel Vermeylen Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h35	Allocution Dr Arié Kupperberg, représentant Mme Laurette Onkelinx, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h40	Chiffres de délivrance des médicaments dans le diabète de type 2 en première ligne de soins Dr Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI
09h55	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Gert Verpooten, UA - Président du Comité d'organisation
10h05	Groupe bibliographique Méthodologie de la recherche bibliographique Dr Griet Goesaert, vzw Farmaka asbl

Epidémiologie et cibles thérapeutiques

10h15	Groupe bibliographique Résumé de la recherche bibliographique Prof. Dr Michel Vanhaeverbeek, CHU Charleroi
10h25	Commentaires de l'expert Dr Laurent Crenier, ULB
10h55	Discussion
11h10	Pause

Prise en charge du diabète de type 2 Monothérapie

- | | |
|--------------|--|
| 11h30 | Groupe bibliographique
Résumé de la recherche bibliographique
Dr Griet Goesaert, vzw Farmaka asbl |
| 11h45 | Metformine : contre-indications et alternatives : commentaires de l'expert
Dr Paul Arnouts, AZ Turnhout |
| 12h05 | Metformine: intolérance et alternatives : commentaires de l'expert
Prof. Dr. Johannes Ruige, UGent |
| 12h20 | Discussion |
| 12h40 | Lunch |

Prise en charge du diabète de type 2 Quand la metformine seule ne suffit plus

- | | |
|--------------|---|
| 13h45 | Groupe bibliographique
Résumé de la recherche bibliographique
Dr Gerben Vandermeiren, vzw. Farmaka asbl |
| 14h00 | Antidiabétiques : commentaires de l'expert
Prof. Dr Françoise Féry, ULB |
| 14h20 | Insulines : commentaires de l'expert
Dr Frank Nobels, OLV Aalst |
| 14h40 | Discussion |

Prise en charge du prédiabète

15h00	Prédiabète : définition et évolution à long terme : commentaires de l'expert Prof. Dr Christophe De Block, UA
15h15	Groupe bibliographique Utilisation des antidiabétiques - Résumé de la recherche bibliographique Dr Hera Decat, vzw Farnaka asbl
15h30	Commentaires de l'expert Prof. Dr Jean-Paul Thissen, UCL
15h45	Discussion
16h00	Pause

Forum - Traitement du diabète de type 2 : facteurs d'amélioration et obstacles dans la pratique quotidienne

16h20	Membres du forum Prof. Dr André Scheen, ULg Prof. Dr. Johan Wens, UA Prof. Apr. Koen Boussery, Ugent
16h50	Discussion
17h00	Fin
18h30	Réunion du jury

Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg



Chiffres de délivrance des médicaments dans le diabète de type 2 en première ligne de soins

Dr. Marc Van de Castele

Cijfers over het gebruik van antidiabetische geneesmiddelen

Marc VAN DE CASTEELE, arts-internist PhD

Dept. Farmaceutisch Beleid RIZIV-INAMI & Dept. Hepatologie UZ-KU Leuven

a) Farmaceutische gegevens van het RIZIV

Farmaceutische uitgaven

De RIZIV-uitgaven van antidiabetische farmaca in de publieke apotheken bedroegen in 2011 afgerond 144,2 miljoen EUR (bron: Farmanet) en in de ziekenhuizen approximatief 1,1 miljoen EUR (extrapolatie cijfers 1^{ste} semester ziekenhuisapotheken). In de ziekenhuizen zijn al deze farmaca geforfaitariseerd.

De evolutie van de farmaceutische uitgaven voor antidiabetische farmaca in de publieke apotheken wordt in Tabel 1 weergegeven voor de laatste 10 jaar. Bron van Tabel 1 en tot met Tabel 11: Farmanet. Tevens geeft Tabel 1 de financiële opdeling voor de drie grote klassen: insulines & analogen, perorale antidiabetica en de subcutane incretino-mimetica. Tabel 1 geeft ook het percentage van de kost van insuline-analogen binnen de klasse van insulines en analogen, alsook het percentage van de kost van originele specialiteiten binnen de klasse van perorale antidiabetica.

Tabel 1. RIZIV-uitgaven antidiabetische farmaca

EUR / jaar	Insulines & analogen 1	% analogen 1 = 100%	perorale farmaca 2	% originele specialiteiten 2 = 100%	SC incretino-mimetica 3	TOTAAL EUR 1+2+3
2002	38.096.233	6	33.017.448	86	0	71.113.682
2003	41.219.458	7	35.667.130	88	0	76.886.588
2004	47.816.133	26	39.214.114	90	0	87.030.246
2005	51.113.349	36	40.529.243	92	0	91.642.593
2006	55.975.350	45	42.962.200	92	0	98.937.551
2007	59.739.554	51	44.864.899	93	0	104.604.453
2008	67.738.671	58	50.058.661	93	1.302.916	119.100.248
2009	70.741.618	67	50.348.206	94	3.448.291	124.538.115
2010	73.713.744	72	54.999.177	93	5.239.241	133.952.163
2011	76.020.575	76	59.327.078	93	8.881.721	144.229.374

In Tabel 2 geven we de volumes van antidiabetische farmaca in de publieke apotheken. Volumes zijn weergegeven in de door de WHO vastgelegde rekeneenheid voor geneesmiddelen, namelijk de DDD Defined Daily Dose. Ter illustratie van een DDD, voor alle insulinepreparaten is de rekeneenheid 40 hypoglycemiërende eenheden per dag. Tevens geeft Tabel 2 het percentage van het volume van insuline-analogen binnen de klasse van insulines en analogen, alsook het percentage van het volume van originele specialiteiten binnen de klasse van perorale antidiabetica.

Tabel 2. Volumes van antidiabetische farmaca

DDD / jaar	Insulines & analogen 1	% analogen <i>1 = 100%</i>	perorale farmaca 100% 2	% originele specialiteiten <i>2 = 100%</i>	SC incretino-mimetica 3	TOTAAL DDD 1+2+3
2002	38.922.434	5	95.499.016	85	0	134.421.449
2003	40.711.561	6	102.413.986	86	0	143.125.548
2004	43.916.359	21	107.728.476	87	0	151.644.835
2005	45.543.982	30	110.903.335	88	0	156.447.317
2006	48.905.286	37	115.885.021	88	0	164.790.307
2007	52.247.997	43	121.534.669	88	0	173.782.666
2008	58.267.267	51	135.678.462	89	420.561	194.366.290
2009	60.448.263	59	144.703.030	90	1.143.937	206.295.230
2010	63.696.856	64	161.303.131	90	1.722.139	226.722.126
2011	65.488.763	69	168.915.175	90	2.735.690	237.139.628

In Tabel 1, de Tabel van de RIZIV-uitgaven, was er een opvallende trend. Op 10 jaar tijd zijn de farmaceutische uitgaven verdubbeld doch uit Tabel 2 blijkt vervolgens dat het volume niet verdubbeld is: slechts + 76% toename in de voorbije decade. De verklaring voor deze trend ligt voor de hand: 1° een toenemend gebruik van duurdere insuline-analogen in dit land en 2° een markt van tabletten nauwelijks open voor generieke geneesmiddelen; de komst van glitazones en later deze van gliptines betekenden een erosie van generieke tabletten.

Voor het jaar 2011 wordt vervolgens in Tabel 3 het relatief gewicht, zowel financieel als in volume, gegeven van de 3 klassen van antidiabetische farmaca (ATC-code A10).

Tabel 3. RIZIV-uitgaven en volumes van antidiabetische farmaca in 2011

2011	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
insulines & analogen	76.020.575	53	65.488.763	28
perorale farmaca	59.327.078	41	168.915.175	71
SC incretinomimetica	8.881.721	6	2.735.690	1
TOTAAL	144.229.374	100	237.139.628	100

Voor elk van de klassen volgen hieronder in Tabellen 4, 5 en 6 de Farmanet-data per medicament in 2011. Elke lijn uit de Tabel geeft het geheel weer van alle vergoede presentaties van deze ene molecule in het jaar 2011. Voor MIXTARD in Tabel 5 en AVANDIA in Tabel 6 was het jaar 2011 overigens het laatste jaar van commercialisatie en terugbetaling in dit land.

Tabel 4. RIZIV-uitgaven en volumes van insulines en analogen in het jaar 2011

Insulines en analogen in 2011	Medicament	ATC-code molecule	RIZIV-uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
(ultra-) snelwerkend	ACTRAPID humaan	A10AB01	4.886.303	31	5.590.425	35
	HUMULINE REGULAR humaan	"	388.503		438.688	
	INSUMAN RAPID humaan	"	41.257		46.938	
	HUMALOG insuline lispro	A10AB04	2.626.541		2.398.100	
	NOVORAPID insuline aspart	A10AB05	13.795.837		12.429.613	
	APIDRA insuline glulisine	A10AB06	2.041.118		1.859.938	
middellangwerkend	HUMULINE NPH humaan	A10AC01	354.073	5	399.500	7
	INSULATARD humaan	"	3.559.229		4.121.463	
	INSUMAN BASAL humaan	"	55.153		71.825	
mengsels snel- en middellangwerkend	HUMULINE xx/xx humaan	A10AD01	842.610	32	951.450	36
	MIXTARD humaan	"	8.182.284		8.739.550	
	HUMALOG MIX insuline lispro	A10AD04	1.886.870		1.699.125	
	NOVOMIX insuline aspart	A10AD05	13.247.237		12.182.325	
langwerkend	LANTUS insuline glargine	A10AE04	19.499.480	32	12.021.075	22
	LEVEMIR insuline detemir	A10AE05	4.614.081		2.538.750	
Totaal		A10A	76.020.575	100	65.488.763	100

Tabel 5. RIZIV-uitgaven en volumes van perorale antidiabetica in 2011

Perorale farmaca in 2011	Medicament	ATC- code molecule	RIZIV- uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
biguaniden	GLUCOPHAGE, METFORMAX metformine	A10BA02	20.330.440	34	89.425.454	53
sulfonyl- ureum- derivaten	DAONIL, EUGLUCON glibenclamide	A10BB01	783.077	22	2.623.079	30
	GLIBENESE, MINIDIAB glipizide	A10BB07	216.267		811.319	
	GLURENORM gliquidon	A10BB08	2.909.781		10.075.578	
	UNIDIAMICRON gliclazide	A10BB09	6.883.645		27.499.223	
	AMARYLLE glimepiride	A10BB12	2.169.397		10.006.756	
glitazonen	AVANDIA rosiglitazon	A10BG02	2.562	2	2.184	< 1
	ACTOS pioglitazon	A10BG03	904.920		546.784	
gliniden	NOVONORM repaglinide	A10BX02	6.958.118	12	12.124.556	7
gliptines	JANUVIA sitagliptin	A10BH01	9.469.068	26	6.306.062	6
	GALVUS vildagliptin	A10BH02	3.198.712		2.025.090	
	ONGLYZA saxagliptin	A10BH03	2.757.251		1.992.452	
	TRAJENTA linagliptin	A10BH05	0		0	
vaste associaties	GLUCOVANCE metformine + glibenclamide	A10BD02	1.317.386	5	4.561.200	3
	AVANDAMET metformine + rosiglitazon	A10BD04	61		56	
	JANUMET metformine + sitagliptin	A10BD07	467.123		306.656	
	EUCREAS metformine + vildagliptin	A10BD08	959.271		627.570	
	KOMBOGLYZE metformine + saxagliptin	A10BD10	0		0	
Totaal			59.327.078	100	168.915.175	100

Tabel 6. RIZIV-uitgaven en volumes van subcutane incretinomimetica in 2011

SC incretino- mimetica in 2011	Medicament	ATC- code molecule	RIZIV- uitgaven (EUR)	%	Volumes (DDD)	%
	BYETTA exenatide	A10BX04	4.131.865	47	1.403.420	51
	VICTOZA liraglutide	A10BX07	4.749.857	53	1.332.270	49
Totaal			8.881.721	100	2.735.690	100

Aantallen patiënten, medicamenteus behandeld

In Tabel 7 geven we de aantallen diabetespatiënten behandeld met farmaca in dit land sinds 2004. Het gaat om patiënten die in de publieke apotheken hun antidiabetische medicamenten (ATC-code A10) betrekken. Eén patiënt wordt gerekend als één unieke verzekerde die in de loop van het jaar 2011 minstens 1 verpakking verkreeg van een vergoed antidiabetisch medicament in een publieke apotheek in dit land. De bron van data in Tabel 7 en volgende Tabellen is zoals eerder vermeld, steeds Farmanet.

Tabel 7. Aantal medicamenteus behandelde diabetespatiënten

Totaal (A10)	N
2004	396.481
2005	417.909
2006	436.483
2007	460.203
2008	509.354
2009	534.449
2010	560.168
2011	583.328

Dit aantal medicamenteus behandelde patiënten benadert 6 % van de Belgische bevolking. Vervolgens geven we in de Tabellen 8, 9 en 10 de onderverdeling van deze grote groep patiënten voor het jaar 2011.

Tabel 8. Aantal patiënten in 2011 volgens de grote klassen farmaca

2011	Aantal patiënten N	%
insulines & analogen (A10A)	141.171	
van wie enkel insuline en/of analoog krijgt	71.932	12
perorale antidiabetica & incretinomimetica (A10B)	511.282	
van wie zonder insuline of analoog behandeld is	441.800	76
combinaties van insuline en non-insuline	69.596	12
TOTAAL	583.328	100

Elk van de grote klassen uit de vorige Tabel 8 wordt verder uitgelicht in de Tabellen 9 en 10.

Tabel 9. Aantal patiënten die insulines en/of analogen innemen in 2011

Insulines en/of analogen in 2011	ATC-code	aantal patiënten N	trend
(ultra-)snelwerkende	A10AB	72.484	↑
middellangwerkend	A10AC	24.077	↓
mengsels snel- en middellangwerkend	A10AD	61.405	↓
langwerkend	A10AE	59.449	↑
Totaal		141.171	↑

trend = vergeleken met aantallen patiënten in 2010

De algemene trend van insulinotherapie is er één van toenemend gebruik van snelwerkend en langwerkende insuline-analogen; zie ook Tabel 4 van de volumes van deze preparaten.

Tabel 10. Aantal patiënten die perorale antidiabetica en/of subcutane incretinomimetica innemen in 2011

Perorale antidiabetica & SC incretinomimetica in 2011	ATC-code	aantal patiënten N	trend
biguaniden	A10BA	430.545	↑
sulfonylureum-derivaten	A10BB	164.491	↓
glitazonen	A10BG	2.571	↓
gliniden	A10BX02	45.171	↓
gliptines	A10BH	38.642	↑
vaste associaties per os	A10BD	17.405	↑
incretinomimetica subcutaan	A10BX04 A10BX07	10.720	↑
Totaal		511.282	↑

trend = vergeleken met aantallen patiënten in 2010

Qua gebruik van perorale antidiabetica zijn de sulfonylureum-derivaten, de glitazonen en de gliniden op de terugweg. Van de "oude" orale antidiabetica wordt enkel metformine in toenemende mate gebruikt. Zie ook Tabel 5 van de volumes van deze preparaten.

Vervolgens geven we in Tabel 11 de leeftijdsverdeling van de patiënten weer die in 2011 één of meer antidiabetica innamen. De leeftijdsgroepen 0-17 jaar, 18-65 jaar, 66-79 jaar en 80 jaar of méér worden gegeven.

Tabel 11. Leeftijdsverdeling van diabetespatiënten volgens de inname van antidiabetica in het jaar 2011

Klasse der antidiabetica / leeftijd (jaren)		0 - 17	18 - 65	66 – 79	80+
Alle mogelijke antidiabetica		4.685	274.409	206.362	97.341
Enkel insuline en/of analoog		2.834	35.863	19.579	13.656
Oraal antidiabeticum en/of SC incretinomimeticum zonder insuline noch analoog		1.747	207.819	159.842	72.392
van wie	enkel metformine	1.606	127.587	77.126	27.847
	enkel sulfonyleureum-derivaat	47	11.175	19.078	17.227
	enkel glinide	20	2.600	3.855	3.308
	metformine + sulfonyleureum-derivaat	37	40.431	38.690	16.853
	metformine + gliptine	2	17.544	11.924	2.707
	metformine + SC incretinomimeticum	1	5.211	2.331	239
Combinatie insuline en/of analoog tezamen met niet-insuline therapie		104	30.727	26.941	11.293
van wie	metformine + insuline en/of analoog	96	28.415	23.519	8.167

Meerdere trends in deze leeftijdsgroepen zijn waar te nemen. We beperken ons tot enkele frappante. Bij de senioren 80+ wordt er verhoudingsgewijs minder metformine ingenomen. Het aantal patiënten dat uitsluitend insulinothérapie volgt is quasi even groot (geworden) boven de leeftijd van 65 jaar dan onder 65 jaar. Bij de jongeren < 18 jaar is het gebruik van metformine bijna zo belangrijk als insulinothérapie alleen.

b) RIZIV-gegevens over Diabetesconventies en - zorgtrajecten

Diabetesconventies

Tabel 12. Kosten van de diabetesconventies

Revalidatie zelfregulatie EUR	gestart in	2002	2010	2011
diabetes mellitus, volwassenen en kinderen (n° 786)	1987	41.423.499	98.354.966	101.361.871
continue insuline-infusie middels een draagbare insulinepomp (n° 7865)	1989	1.840.613	4.889.876	5.562.185
diabetes mellitus, kinderen en adolescenten (n° 7867)	1997	1.979.424	5.358.843	6.225.454
diabetische voetkliniek in 3 ^{de} lijn (n° 7868)	2005		390.176	489.851
TOTAAL		45.243.536	108.993.861	113.639.361

Aansluitend met Tabel 12 betrof het aantal patiënten in 2011 betrokken in de oudste diabetesconventie n = 99.650 patiënten, afgerond 100.000 patiënten. Voor de conventie draagbare insulinepomp n = 1.970 patiënten. Voor de conventie diabetische kinderen en adolescenten n = 2.996 of afgerond 3.000 jongeren. Deze diabetesconventies sluiten elk type diabetes in: type 1, type 2, zwangerschapsdiabetes en secundaire vormen van diabetes. De criteria tot toetreding zijn erg verschillend naargelang het type en het subtype van conventie.

Zorgtraject Diabetes type 2

In het zorgtraject diabetes type 2 worden patiënten doorgaans gevolgd in een vroeger stadium dan dezen in de bovenstaande conventies. Het gaat om type 2 diabetes-patiënten met één of twee insuline-injecties per dag of met onvoldoende glycemiecontrole bij maximale orale behandeling waarbij insuline-therapie moet overwogen worden. De hieronder gegeven RIZIV-kost van het zorgtraject diabetes type 2 is deze zonder de kost van diëtetiek. Deze laatste kost is immers gemeenschappelijk voor de zorgtrajecten diabetes type 2 en chronische nierinsufficiëntie en kan derhalve niet uitgesplitst worden voor diabetes type 2.

Tabel 13. Kosten Zorgtraject diabetes type 2

Zorgtraject diabetes type 2	sinds	2009	2010	2011
EUR	2009	873.113	4.576.955	6.294.505

Aansluitend met de kost in Tabel 13 zijn de aantallen patiënten in het zorgtraject diabetes type 2 in parallel in stijgende lijn. In de loop van het jaar 2009 sloten 3.412 patiënten aan bij dit zorgtraject, in 2010 waren dit 10.058 nieuwe patiënten en in 2011 nogmaals 8.672 nieuwe patiënten. Cumulatief geeft dit 22.142 patiënten in 2011.

c) **Besluit**

In de laatste Tabel 14 maken we een optelsom van de behandelde RIZIV-facturen voor behandeling van diabetes-patiënten in dit land. We geven niet alleen het totaal van farmaceutische uitgaven plus conventies plus zorgtraject, maar ook hun percentage binnen het geheel van de verplichte ziekteverzekering. De aldus bekomen uitgaven voor diabetes blijven een onderschatting van de realiteit, maar we gebruiken ze toch omdat ze het meest herkenbaar zijn voor diabetes.

Tabel 14. Optelsom

RIZIV-uitgaven	EUR	2002	2010	2011
Farmaceutisch		71.113.682	133.952.163	144.229.374
Diabetesconventies		45.243.536	108.993.861	113.639.361
Zorgtraject diabetes type 2		0	4.576.955	6.294.505
TOTAAL diabetes	EUR	116.357.218	247.522.979	264.163.240
	%*	0,8	1,1	1,1
Geneeskundige Verzorging	miljard EUR	≈ 14,2	≈ 22,8	≈ 24,1
	%	100	100	100

* Percentage van het geheel van de kost van de geneeskundige verzorging dat jaar.

De uitgaven van het RIZIV, en dus van de gemeenschap en van elk van u, voor een goede diabetesbehandeling waren in het verleden belangrijk. In de toekomst zal dit eens te meer zo blijven.

d) **Referenties**

Jaarrapporten RIZIV, deel 6 Statistische gegevens.

Rapport van de Consensusvergadering van het RIZIV dd 29.5.2008: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes.

Infospot Geneesmiddelen: het gebruik van antidiabetica. RIZIV april 2010.

Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2012;35:1364-1379.

Charlton MR. Fibrosing non-alcoholic steatohepatitis : on being a blind man in a dark room looking for a black cat (that isn't there). Gastroenterology 2011;140:25-28.

Ussher JR et al. Cardiovascular biology of the incretin system. Endocrine Reviews 2012;33:187-215.

Chiffres sur l'utilisation des médicaments antidiabétiques

Marc VAN DE CASTEELE, médecin-interniste PhD

Dépt. Politique Pharmaceutique INAMI-RIZIV & Dépt. Hépatologie UZ-KU Leuven

a) Données pharmaceutiques de l'INAMI

Dépenses pharmaceutiques

Les dépenses INAMI pour les médicaments antidiabétiques dans les officines publiques s'élèvent approximativement à 144,2 millions d'euro pour l'année 2011 (source: Pharmanet) et celles dans les hôpitaux à approximativement 1,1 million d'euro (extrapolation des chiffres du 1^{ère} semestre en officine hospitalière à l'année 2011). Dans les hôpitaux, les médicaments antidiabétiques sont forfaitarisés.

Dans le Tableau 1, l'évolution des dépenses pharmaceutiques des antidiabétiques en officine publique est donnée pour les 10 dernières années. La source des données des Tableaux 1 à 11 est Pharmanet. Le Tableau 1 donne également la répartition budgétaire pour les 3 grandes classes pharmacologiques : les insulines et leurs analogues, les antidiabétiques oraux et les incrétinomimétiques à administration sous-cutanée. Le Tableau 1 indique le pourcentage du coût des analogues insuliniques dans la classe des insulines et analogues, ainsi que le pourcentage du coût des spécialités pharmaceutiques originales dans la classe des antidiabétiques oraux.

Tableau 1. Dépenses INAMI pour les médicaments antidiabétiques

euro / année	Insulines & analogues 1	% analogues 1 = 100%	Antidiabétiques oraux 2	% spécialités originales 2 = 100%	Incrétino- mimétiques SC 3	TOTAL 1+2+3
2002	38.096.233	6	33.017.448	86	0	71.113.682
2003	41.219.458	7	35.667.130	88	0	76.886.588
2004	47.816.133	26	39.214.114	90	0	87.030.246
2005	51.113.349	36	40.529.243	92	0	91.642.593
2006	55.975.350	45	42.962.200	92	0	98.937.551
2007	59.739.554	51	44.864.899	93	0	104.604.453
2008	67.738.671	58	50.058.661	93	1.302.916	119.100.248
2009	70.741.618	67	50.348.206	94	3.448.291	124.538.115
2010	73.713.744	72	54.999.177	93	5.239.241	133.952.163
2011	76.020.575	76	59.327.078	93	8.881.721	144.229.374

Dans le Tableau 2, les volumes des différents médicaments antidiabétiques sont donnés pour les officines publiques. Les volumes sont exprimés en DDD, une mesure de calcul de volume définie par l'OMS pour tous les médicaments, à savoir la DDD ou Defined Daily Dose. A titre illustratif, l'unité de calcul pour toutes les préparations à base d'insuline est à 40 unités hypoglycémiantes par jour. Le Tableau 2 donne également le pourcentage du volume des analogues d'insuline dans la classe des insulines et analogues, ainsi que le pourcentage du volume des spécialités pharmaceutiques originales dans la classe des antidiabétiques oraux.

Tableau 2. Volumes des médicaments antidiabétiques

DDD / année	Insulines & analogues	% analogues 1 = 100%	Antidiabétiques oraux	% spécialités originales 2 = 100%	Incrétino- mimétiques	TOTAL DDD
	1		100% 2		3	1+2+3
2002	38.922.434	5	95.499.016	85	0	134.421.449
2003	40.711.561	6	102.413.986	86	0	143.125.548
2004	43.916.359	21	107.728.476	87	0	151.644.835
2005	45.543.982	30	110.903.335	88	0	156.447.317
2006	48.905.286	37	115.885.021	88	0	164.790.307
2007	52.247.997	43	121.534.669	88	0	173.782.666
2008	58.267.267	51	135.678.462	89	420.561	194.366.290
2009	60.448.263	59	144.703.030	90	1.143.937	206.295.230
2010	63.696.856	64	161.303.131	90	1.722.139	226.722.126
2011	65.488.763	69	168.915.175	90	2.735.690	237.139.628

Dans le Tableau 1, le Tableau des dépenses pharmaceutiques INAMI, nous constatons la tendance suivante. Lors des 10 dernières années, les dépenses pharmaceutiques ont doublé mais il ressort du Tableau 2 que le volume n'a pas doublé : le volume n'a augmenté que de 76 % seulement ces mêmes 10 dernières années. L'explication de cette tendance est la suivante: 1° une utilisation plus importante d'analogues insuliniques plus chers dans notre pays et 2° un marché d'antidiabétiques oraux à peine ouvert aux médicaments génériques. L'arrivée des glitazones et plus tard des gliptines a érodé l'utilisation d'antidiabétiques oraux génériques.

Ensuite, pour l'année 2011, le Tableau 3 donne le poids relatif aussi bien financier qu'exprimé en volume, des 3 classes principales d'antidiabétiques (code ATC A10).

Tableau 3. Dépenses INAMI et volumes d'antidiabétiques en 2011

2011	Dépenses INAMI (euro)	%	Volumes (DDD)	%
insulines & analogues	76.020.575	53	65.488.763	28
antidiabétiques oraux	59.327.078	41	168.915.175	71
incrétinomimétiques SC	8.881.721	6	2.735.690	1
TOTAL	144.229.374	100	237.139.628	100

Pour chacune des classes principales, les Tableaux 4, 5 et 6 montrent les données Pharmanet par médicament pour l'année 2011. Chaque ligne dans ces Tableaux donne l'ensemble de tous les conditionnements remboursés pour une seule molécule en 2011. Rappelons que pour le MIXTARD au Tableau 5 et l'AVANDIA au Tableau 6, l'année 2011 était par ailleurs la dernière année de commercialisation et de remboursement dans notre pays.

Tableau 4. Dépenses INAMI et volumes des insulines et analogues en 2011

Insulines et analogues en 2011	médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (euro)	%	volumes (DDD)	%
à durée d'action (ultra)-rapide	ACTRAPID humain	A10AB01	4.886.303	31	5.590.425	35
	HUMULINE REGULAR humain	"	388.503		438.688	
	INSUMAN RAPID humain	"	41.257		46.938	
	HUMALOG insuline lispro	A10AB04	2.626.541		2.398.100	
	NOVORAPID insuline aspart	A10AB05	13.795.837		12.429.613	
	APIDRA insuline glulisine	A10AB06	2.041.118		1.859.938	
à durée d'action intermédiaire	HUMULINE NPH humain	A10AC01	354.073	5	399.500	7
	INSULATARD humain	"	3.559.229		4.121.463	
	INSUMAN BASAL humain	"	55.153		71.825	
insulines pré-mélangées	HUMULINE xx/xx humain	A10AD01	842.610	32	951.450	36
	MIXTARD humain	"	8.182.284		8.739.550	
	HUMALOG MIX insuline lispro	A10AD04	1.886.870		1.699.125	
	NOVOMIX insuline aspart	A10AD05	13.247.237		12.182.325	
à longue durée d'action	LANTUS insuline glargine	A10AE04	19.499.480	32	12.021.075	22
	LEVEMIR insuline détemir	A10AE05	4.614.081		2.538.750	
Total		A10A	76.020.575	100	65.488.763	100

Tableau 5. Dépenses INAMI et volumes des antidiabétiques oraux en 2011

Anti-diabétiques oraux en 2011	médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (euro)	%	volumes (DDD)	%
biguanides	GLUCOPHAGE, METFORMAX metformine	A10BA02	20.330.440	34	89.425.454	53
sulfamidés	DAONIL, EUGLUCON glibenclamide	A10BB01	783.077	22	2.623.079	30
	GLIBENESE, MINIDIAB glipizide	A10BB07	216.267		811.319	
	GLURENORM gliquidon	A10BB08	2.909.781		10.075.578	
	UNIDIAMICRON gliclazide	A10BB09	6.883.645		27.499.223	
	AMARYLLE glimépiride	A10BB12	2.169.397		10.006.756	
glitazones	AVANDIA rosiglitazone	A10BG02	2.562	2	2.184	< 1
	ACTOS pioglitazone	A10BG03	904.920		546.784	
glinides	NOVONORM repaglinide	A10BX02	6.958.118	12	12.124.556	7
gliptines	JANUVIA sitagliptine	A10BH01	9.469.068	26	6.306.062	6
	GALVUS vildagliptine	A10BH02	3.198.712		2.025.090	
	ONGLYZA saxagliptine	A10BH03	2.757.251		1.992.452	
	TRAJENTA linagliptine	A10BH05	0		0	
associations fixes	GLUCOVANCE metformine + glibenclamide	A10BD02	1.317.386	5	4.561.200	3
	AVANDAMET metformine + rosiglitazone	A10BD04	61		56	
	JANUMET metformine + sitagliptine	A10BD07	467.123		306.656	
	EUCREAS metformine + vildagliptine	A10BD08	959.271		627.570	
	KOMBOGLYZE metformine + saxagliptine	A10BD10	0		0	
Total			59.327.078	100	168.915.175	100

Tableau 6. Dépenses INAMI et volumes des incrétinomimétiques à administration sous-cutanée en 2011

incrétinomimétiques SC en 2011	médicament	code ATC de la molécule	dépenses INAMI (euro)	%	volumes (DDD)	%
	BYETTA exénatide	A10BX04	4.131.865	47	1.403.420	51
	VICTOZA liraglutide	A10BX07	4.749.857	53	1.332.270	49
Total			8.881.721	100	2.735.690	100

Nombres de patients, traités pharmacologiquement

Dans le Tableau 7, nous donnons le nombre de patients traités par médicament dans notre pays depuis l'année 2004. Il s'agit des patients qui reçoivent dans les officines publiques leur(s) médicaments(s) antidiabétique(s), repérés par le code ATC A10. Un patient est considéré comme un assuré unique qui reçoit au moins un conditionnement d'un médicament antidiabétique remboursé dans notre pays au cours de l'année 2011. La source des données du Tableau 7 ainsi que des Tableaux suivants est, comme mentionné plus haut, Pharmanet.

Tableau 7. Nombre de patients diabétiques traités par médicament

Total (A10)	N
2004	396.481
2005	417.909
2006	436.483
2007	460.203
2008	509.354
2009	534.449
2010	560.168
2011	583.328

Le nombre de patients traités en 2011 s'approche des 6 % de la population belge. Les Tableaux 8 jusqu'à 10 donnent ensuite la répartition dans ce groupe important selon les classes principales de médicaments antidiabétiques en 2011.

Tableau 8. Nombre de patients en 2011 pour les classes principales de médicaments antidiabétiques

2011	Nombre de patients N	%
insulines & analogues (A10A)	141.171	
dont uniquement insuline et/ou analogue	71.932	12
antidiabétiques oraux & incrétinomimétiques (A10B)	511.282	
dont sans prise d'insulinothérapie	441.800	76
Combinaisons d'insulinothérapie et d'un traitement non-insulinique	69.596	12
TOTAL	583.328	100

Les classes principales du Tableau précédent sont détaillées dans les Tableaux 9 et 10 suivants.

Tableau 9. Nombre de patients qui ont pris de l'insuline et/ou un analogue en 2011

Insulines et/ou analogues en 2011	code ATC	nombre de patients N	tendance
à durée d'action (ultra-)rapide	A10AB	72.484	↑
à durée d'action intermédiaire	A10AC	24.077	↓
insulines prémélangées	A10AD	61.405	↓
à longue durée d'action	A10AE	59.449	↑
Total		141.171	↑

tendance = en se référant aux nombres de patients en 2010

L'insulinothérapie s'avère en croissance en termes de nombres de patients prenant des analogues à durée d'action ultrarapide et à longue durée d'action. Voir également le Tableau 4 sur les volumes pour ces préparations.

Tableau 10. Nombre de patients qui ont pris des antidiabétiques oraux et/ou des incrétinomimétiques à administration sous-cutanée en 2011

Antidiabétiques oraux & incrétinomimétiques SC en 2011	code ATC	nombre de patients N	tendance
biguanides	A10BA	430.545	↑
sulfamidés	A10BB	164.491	↓
glitazones	A10BG	2.571	↓
glinides	A10BX02	45.171	↓
gliptines	A10BH	38.642	↑
associations fixes per os	A10BD	17.405	↑
incrétinomimétiques à administration sous-cutanée	A10BX04 A10BX07	10.720	↑
Total		511.282	↑

tendance = en se référant aux nombres de patients en 2010

Parmi les antidiabétiques oraux, l'utilisation des sulfamidés, des glitazones et les glinides sont en décroissance. Parmi les anciens antidiabétiques oraux, metformine est la seule molécule qui voit son volume augmenter. Voir également le Tableau 5 pour les volumes de ces préparations.

Le Tableau 11 donne ensuite la répartition des patients qui ont pris un ou plusieurs antidiabétiques en 2011 selon leur âge. Nous donnons les tranches d'âge de 0-17 ans, 18-65 ans, 66-79 ans, ainsi que les octogénaires et plus.

Tableau 11. La répartition selon l'âge des patients diabétiques selon la prise de leurs antidiabétiques en 2011

Classe des antidiabétiques / âge (années)		0 - 17	18 - 65	66 – 79	80+
Tous les antidiabétiques possibles		4.685	274.409	206.362	97.341
Uniquement insuline et/ou analogue		2.834	35.863	19.579	13.656
Antidiabétique oral et/ou incrétinomimétique SC, sans prise d'insuline ou analogue		1.747	207.819	159.842	72.392
dont	uniquement de la metformine	1.606	127.587	77.126	27.847
	uniquement un sulfamidé	47	11.175	19.078	17.227
	uniquement une glinide	20	2.600	3.855	3.308
	metformine + sulfamidé	37	40.431	38.690	16.853
	metformine + gliptine	2	17.544	11.924	2.707
	metformine + incrétinomimétique SC	1	5.211	2.331	239
Combinaison d'insuline et/ou analogue plus traitement non-insulinique		104	30.727	26.941	11.293
dont	metformine + insuline et/ou analogue	96	28.415	23.519	8.167

Plusieurs tendances peuvent être observées pour les différentes tranches d'âge. Nous nous limitons à quelques tendances marquées. Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus, une prise proportionnelle moindre de metformine est observée. Le nombre de patients traités uniquement par insulinothérapie est (devenu) aussi important au-delà de 65 ans qu'en dessous de 65 ans. Chez les jeunes âgés de moins de 18 ans, l'utilisation de la metformine est presque à la même hauteur que l'utilisation de l'insulinothérapie seule.

b) Données INAMI sur les Conventions Diabète et sur les trajets de soins

Conventions Diabète

Tableau 12. Dépenses des conventions du diabète

Revalidation auto-régulation du diabète (euro)	débuté en	2002	2010	2011
diabète sucré, adultes et enfants (n° 786)	1987	41.423.499	98.354.966	101.361.871
perfusion continue via une pompe à insuline portable (n° 7865)	1989	1.840.613	4.889.876	5.562.185
diabète sucré, enfants et adolescents (n° 7867)	1997	1.979.424	5.358.843	6.225.454
clinique podologique en 3 ^{ème} ligne du pied du diabète (n° 7868)	2005		390.176	489.851
TOTAL		45.243.536	108.993.861	113.639.361

En complément des données du Tableau 12, le nombre de patients adhérant à la plus ancienne convention du diabète s'élève à n = 99.650 patients en 2011, soit environ 100.000 patients. Pour la convention d'une pompe d'insuline portable, il s'agit de n = 1.970 patients en 2011, et pour la convention pédiatrique d'enfants et d'adolescents diabétiques, de n = 2.996 patients, soit environ 3.000 jeunes diabétiques. Ces conventions diabétiques regroupent tout type du diabète, que ce soit le diabète de type 1, type 2, diabète de grossesse ou les formes secondaires du diabète. Les critères d'adhésion sont différents selon le type et le sous-type de la convention.

Trajet de soins Diabète de type 2

Les patients qui sont inclus dans le trajet de soins Diabète de type 2, présentent généralement un stade de maladie moins évolué que celui des patients inclus dans les conventions diabétiques. Il s'agit de diabétiques de type 2 traités par une ou deux injections d'insuline par jour ou de ceux chez qui un contrôle glycémique est insuffisant en dépit d'un traitement maximal par antidiabétiques oraux et chez qui une insulinothérapie est prise en considération. Le coût INAMI du trajet de soins Diabète de type 2 est donné ci-dessous dans le Tableau 13, sans le coût des interventions diététiques. Le coût des interventions diététiques est commun aux trajets de soins Insuffisance rénale et Diabète de type 2, et ne peut, par conséquent, pas être détaillé spécifiquement pour le diabète de type 2.

Tableau 13. Coût du Trajet de soins Diabète de type 2

Trajet de soins Diabète de type 2 (euro)	débuté en	2009	2010	2011
	2009	873.113	4.576.955	6.294.505

En complément aux coûts du Tableau 13, il s'avère que le nombre de patients inclus dans le trajet de soins Diabète de type 2 a augmenté progressivement depuis son lancement. Au cours de l'année 2009, 3.412 patients ont signé ce trajet de soins, en 2010 il y avait déjà 10.058 nouveaux patients en plus et en 2011 encore 8.672 nouveaux patients. Cumulativement, il s'agit de 22.142 patients qui ont adhéré en 2011.

c) Conclusion

Dans ce dernier Tableau 14, les différents coûts INAMI susmentionnés concernant le traitement antidiabétique dans notre pays ont été additionnés. Le total des dépenses pharmaceutiques plus conventions plus trajet de soins est donné ; leur pourcentage dans l'entièreté des coûts assurance-maladie obligatoire est aussi fourni. Les dépenses ainsi obtenues restent tout de même une sous-estimation de la réalité, mais nous les utilisons car ces dépenses sont les mieux illustratives pour le diabète.

Tableau 14. Total

Dépenses INAMI	euro	2002	2010	2011
Pharmaceutiques		71.113.682	133.952.163	144.229.374
Conventions du diabète		45.243.536	108.993.861	113.639.361
Trajet de soins diabète de type 2		0	4.576.955	6.294.505
TOTAL pour le diabète	euro	116.357.218	247.522.979	264.163.240
	%*	0,8	1,1	1,1
Soins de Santé	milliards d'euro	≈ 14,2	≈ 22,8	≈ 24,1
	%	100	100	100

* Pourcentage de l'ensemble du coût des soins de santé cette année-là.

Les dépenses INAMI, financées par la collectivité et chacun d'entre nous, pour un traitement correct du diabète ont été importantes dans le passé. Dans l'avenir, ces dépenses seront encore plus importantes à l'avenir.

d) Références

Rapports Annuels INAMI, partie 6 Données Statistiques.

Rapport de la Réunion de consensus INAMI du 29 mai 2008 : L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète.

Infospot Médicaments: l'utilisation des antidiabétiques. INAMI avril 2010.

Inzucchi SE et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.

Charlton MR. Fibrosing non-alcoholic steatohepatitis : on being a blind man in a dark room looking for a black cat (that isn't there). *Gastroenterology* 2011;140:25-28.

Ussher JR et al. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocrine Reviews* 2012;33:187-215.

Epidémiologie et cibles thérapeutiques



Epidemiologie en therapeutische doelen

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Dr Laurent Crenier

Texte de préparation à la réunion de consensus INAMI : « Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins », 29 novembre 2012

Réponses au groupe bibliographique – Epidémiologie et cibles thérapeutiques

Dr Laurent CRENIER
ULB-Hôpital ERASME
808, route de Lennik
1070 Bruxelles

Tel : + 32 2 555 34 07

Email : lcrenier@ulb.ac.be

Epidémiologie du diabète de type 2 en Belgique

A partir de statistiques récoltées dans notre pays et d'une méthodologie publiée (1-4), l'International Diabetes Federation (IDF) estime pour 2012 à 547.340 le nombre de personnes diabétiques en Belgique dans la population adulte, dont 80 à 90% sont des diabètes de type 2. Parmi ceux-ci, 227.530 seraient non diagnostiqués (5). A côté du diabète proprement dit, l'IDF estime le nombre de pré-diabètes dans notre pays à 750.000. Pour une population de 7,784 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans, les prévalences respectives du diabète et du pré-diabète sont donc de 7,03% et 9,64% en Belgique (5).

Ces chiffres doivent être mis dans le contexte d'une épidémie globale avec 371 millions de personnes diabétiques estimées dans le monde en 2012 (figure 1). En Europe, la prévalence du diabète dans la population des 20-79 ans est estimée à 8,3% (5).

Le rapport 2011 commun des Groupements des Néphrologues Francophones et Néerlandophones de Belgique (GNFB-NBVN) rapporte que le nombre de patients présentant une insuffisance rénale terminale a progressé de 5% par an en Belgique entre 2003 et 2011 (6). Parmi les 13.292 insuffisants rénaux dialysés en 2011, les néphrologues estiment qu'au moins 2.333 le sont pour la raison principale d'une néphropathie diabétique (18%). Mais les atteintes diabétique et vasculaire (souvent concomitantes) contribuent pour moitié à l'origine de l'insuffisance rénale terminale des patients incidents. Ces deux étiologies sont par ailleurs celles qui augmentent le plus (+ 8% par an, soit une progression de 65% dans la période 2003-2011). D'une manière générale, les complications du diabète auront été responsables de près de 4.400 décès en Belgique en 2012 et de plus de 4.500 € (5.800 US\$) de dépenses de santé par patient (5).

Pour 2030, l'IDF prévoit pour la Belgique 603.000 diabètes et 846.000 cas de pré-diabètes (5). Faire des prévisions à 20 ans est toujours hasardeux (7), mais de nombreux signaux d'alerte pointent malheureusement dans le même sens : l'augmentation de la prévalence de l'obésité qui touche 14 % de la population belge alors que 54 % des hommes et 40 % des femmes présentent déjà un surpoids (8), le vieillissement de la population, la prévalence élevée du pré-diabète dont le risque d'évoluer vers un diabète vrai s'élève jusqu'à 25%

dans les 5 ans **(9)** et l'augmentation de la fréquence du diabète gestationnel dont la prévalence actuelle au sein de la population d'un hôpital universitaire belge est estimée à 5,7% **(10)** et dont le risque d'évoluer vers un diabète de type 2 est de 20 à 60% dans les 5 à 10 ans après la grossesse **(11)**.

L'exposition du fœtus à une hyperglycémie in utero augmente le risque de développer à l'âge adulte un diabète de type 2 et, dans une moindre mesure, une obésité **(11,12)**. On pourrait donc imaginer un cercle vicieux où le diabète gestationnel à la première génération accroît le risque du diabète de type 2 et de l'obésité à la seconde génération, ce qui augmente le risque d'être exposé à une hyperglycémie in utero pour la génération suivante, et ainsi de suite **(figure 2)**.

Quelle valeur d'HbA1c faut-il viser ?

Les études épidémiologiques montrent que toute augmentation de l'HbA1c au-dessus de la normale s'accompagne d'une majoration du risque des complications micro- et macroangiopathiques, ainsi que de la mortalité **(figure 3)**. Il n'existe donc pas d'hyperglycémie « seuil » en dessous de laquelle toutes les complications chroniques du diabète sont évitées **(13-16)**. En ce sens, fixer une valeur cible qu'il ne faudrait pas dépasser pour éviter les complications est quelque peu illusoire, la seule réponse possible sur base épidémiologique étant de garder l'HbA1c « aussi proche que possible de la normale » **(14,17)**. Un grand nombre de sociétés savantes de diabétologie et de médecine interne ont pourtant choisi un seuil d'HbA1c comme objectif thérapeutique principal, le plus généralement à 7% (4 sur les 5 cités dans la revue de la littérature, avec l'exception du NICE qui recommande 6,5%). Les recommandations de bonnes pratiques émises en Belgique comme celles de Domus Medica (2009) ou de la SSMG **(19)** reprennent également la valeur de 7% comme cible thérapeutique.

Le choix d'une valeur cible d'HbA1c à 7% a de fait quelques justifications. D'une part, les études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du risque de la micro-angiopathie **(13,14)** et probablement aussi de la macro-angiopathie **(15)** n'est pas linéaire mais

exponentiel (il existe sur ce point une discordance entre les résultats de Stratton **(14)** et de Khaw **(15)** en ce qui concerne la macro-angiopathie). En examinant la courbe de la **figure 3**, on constate dès lors que l'augmentation du risque est beaucoup moins rapide dans la zone 6-8% que pour les valeurs d'HbA1c plus élevées. D'autre part – et ceci est l'argument principal – les premières grandes études interventionnelles contrôlées qui ont montré un bénéfice à baisser l'HbA1c pour éviter les complications ont visé une cible d'HbA1c à 7% pour leur groupe intensif **(20-21)**.

En ce qui concerne plus particulièrement le diabète de type 2, l'UKPDS **(21)** a montré qu'il était possible de diminuer significativement les complications microangiopathiques de 25% chez des patients nouvellement diagnostiqués en maintenant l'HbA1c à 7% de moyenne sur une période de 10 ans (en comparaison avec 7,9% pour le groupe contrôle). Ces résultats ont été obtenus au prix d'une augmentation de la fréquence des hypoglycémies, mais avec un nombre d'épisodes sévères jugé raisonnable, concernant 2,3% des patients par an sous insuline (et seulement 0,6% sous glibenclamide). Au cours de l'étude, un seul décès a été attribué à une hypoglycémie sévère. Après 10 années supplémentaires d'observation, le bénéfice en terme de microangiopathie s'est maintenu et on a vu apparaître de nouveaux bénéfices significatifs en terme de macroangiopathie (réduction du risque d'infarctus du myocarde de 15%) et de mortalité (mortalité toutes causes réduite de 13%) malgré une convergence rapide de l'HbA1c des groupes contrôle et intensif aux alentours de 8% après la fin de l'étude principale **(22)**.

Il semble donc justifié, vu les données épidémiologiques et les résultats de l'UKPDS exposés plus haut de proposer comme objectif thérapeutique « standard » la valeur cible de 7% pour l'HbA1c.

Mais il faut rappeler que la prise en charge du patient diabétique de type 2 qui cumule souvent plusieurs facteurs de risques cardio-vasculaires se doit toujours d'être multifactorielle, en évitant un trop grand « gluco-centrisme ». A ce titre l'étude STENO-2 a démontré le bénéfice important qu'il y a, en plus de maintenir un contrôle glycémique strict (HbA1c < 6,5%), de traiter l'ensemble des facteurs de risque modifiables (hypertension, lipides, usage de l'aspirine) : cette approche a mené après un suivi de 8 ans

à une réduction de 50% des complications micro- et macroangiopathiques pour le groupe intensif, y compris une réduction de 53% des événements cardio-vasculaires (23). Comme pour l'UKPDS, ce bénéfice s'est maintenu après 5 années ½ de suivi supplémentaire, avec une réduction significative de 59% des événements cardio-vasculaires et de 46% de la mortalité toutes causes pour le groupe intensif initial alors que le contrôle des différents paramètres (glycémie et facteurs de risques CV) avait convergé dans les deux groupes (24).

Cible d'HbA1c différenciée en fonction des caractéristiques du patient ?

On a vu qu'il n'existe pas de seuil pour le développement des complications chroniques, en particulier pour la macroangiopathie dont le risque augmente plus rapidement que celui de la microangiopathie dans la zone d'HbA1c la plus basse (14,15). Il était donc logique de tester la validité d'un abaissement supplémentaire de la moyenne glycémique et c'est ce qu'ont tenté les 3 études ADVANCE (25), ACCORD (26) et VADT (27) en évaluant l'effet d'une baisse de l'HbA1c au-dessous de 6,0% (<6,5% pour ACCORD) mais dans des populations de diabétiques de type 2 âgés et à risque cardio-vasculaire élevé. Bien que ces 3 études aient confirmé la réduction du risque microangiopathique, ADVANCE et VADT n'ont montré ni de réduction de la macroangiopathie ni de gain sur la mortalité. Pire, l'étude ACCORD a dû être interrompue précocement en raison d'une surmortalité (principalement cardio-vasculaire) dans le groupe intensif (HbA1c < 6,5%).

Les raisons exactes de la surmortalité dans l'étude ACCORD sont toujours débattues actuellement. Le follow-up observationnel qui a suivi l'arrêt de la phase interventionnelle a montré la persistance de la surmortalité dans le groupe intensif initial pendant les 4 ans de suivi supplémentaire (figure 4) alors que l'HbA1c était rapidement remontée de 6,4% à 7,2% pour s'égaliser avec le groupe contrôle (28). De nombreuses analyses « post-hoc » n'ont pas réussi à prouver d'une manière indubitable la raison de cette surmortalité dont les causes sont probablement multiples (29). Il en ressort néanmoins une corrélation positive significative entre la mortalité et la survenue d'un ou de plusieurs épisodes d'hypoglycémie sévère et ce dans les deux groupes (mortalité avec et sans antécédent d'hypoglycémie sévère : 6,90% vs 4,13%), le traitement intensif étant associé à un plus grand nombre

d'hypoglycémies sévères (16% vs 5%) **(26,30)**. Il est de plus physiologiquement plausible que des épisodes d'hypoglycémie sévère chez des sujets fragilisés puissent augmenter la mortalité (35% des patients inclus dans ACCORD avaient au moins un antécédent cardiovasculaire). Ceci est d'autant plus probable en présence d'une neuropathie autonome (risque de mort subite) et/ou d'hypoglycémies mal ressenties, plus fréquentes chez les personnes âgées (âge moyen de 62 ans dans ACCORD) et souffrant d'un diabète de longue date (10 ans de durée moyenne du diabète dans ACCORD) **(29)**.

Les raisons pour lesquelles ADVANCE et VADT n'ont pas montré de bénéfice sur le risque cardio-vasculaire sont également conjecturales. Comme ACCORD, ces études ont été réalisées sur des populations de diabétiques diagnostiqués de longue date (durée moyenne 8-11 ans) et avec soit un antécédent cardio-vasculaire connu soit de multiples facteurs de risque, suggérant la présence d'une maladie athéromateuse déjà bien établie pouvant amoindrir le bénéfice attendu d'une intervention sans doute trop tardive. A l'appui de cette hypothèse, des sous-analyses de ces trois études ont suggéré un gain cardio-vasculaire significatif chez les participants avec un diabète de plus courte durée, une meilleure HbA1c à l'inclusion et l'absence d'antécédent cardio-vasculaire **(29)**.

D'autre part, l'étude de follow-up du DCCT (EDIC) qui a porté sur une cohorte de diabétiques de type 1 sans facteur de risque a eu besoin de 9 ans après la fin de la phase interventionnelle pour démontrer une réduction significative de 57% des événements cardio-vasculaires **(31)**. Il a fallu également 10 ans supplémentaires à l'UKPDS pour arriver à démontrer chez des diabétiques de type 2 une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde et de la mortalité **(22)**. Ceci semble donc indiquer que le bénéfice en terme de complications macroangiopathiques n'apparaît qu'après une période très prolongée de contrôle du diabète et que le bénéfice à attendre est probablement moindre quand les complications sont plus avancées **(29)**.

En guise de conclusion et de réponse à la question posée, nous proposons une approche raisonnée de l'utilisation de l'HbA1c comme cible thérapeutique en intégrant les données de la littérature explicitées plus haut et en tenant compte d'une part du bénéfice attendu d'une baisse de l'HbA1c en fonction de l'âge du patient et de la présence ou non de

complications et d'autre part du risque encouru par la survenue d'hypoglycémies sévères chez un individu diabétique de longue date, à risque cardio-vasculaire élevé et/ou sujet aux hypoglycémies mal ressenties. Cette approche est résumée dans le **tableau 1**.

La justification de ces choix repose sur les arguments suivants :

- Les hypoglycémies sévères sont le facteur limitant qui empêche la réduction de l'HbA1c « aussi proche que possible de la normale » **(26)**.
- Les diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués sont moins à risque d'hypoglycémies sévères que les diabètes de longue date. Chez ces patients, il est donc le plus souvent possible d'atteindre des valeurs d'HbA1c plus basses sans majoration importante du risque d'hypoglycémies **(23,32-34)**. L'étude STENO-2 a de plus validé la valeur cible de 6,5% d'HbA1c dans cette population **(23)**.
- La réduction des complications macroangiopathiques est d'autant meilleure que le contrôle du diabète est précoce **(17-18,20-24)**.
- La réduction du risque des complications du diabète en fonction de la baisse de l'HbA1c peut être plus ou moins assimilée à une fonction linéaire dans la zone de 6 à 8% (partie plus « plate » de la courbe) **(13-15)**. Sur base des résultats de l'UKPDS, et à condition de sélectionner des patients récemment diagnostiqués, sans complications et à faible risque d'hypoglycémie on peut donc inférer une réduction supplémentaire de 14% des complications microangiopathiques, de 8% des infarctus du myocarde et de 7% de la mortalité toutes causes en imposant une réduction supplémentaire de l'HbA1c de 7% à 6,5% **(21-22)**.
- Pour les patients plus fragiles, présentant déjà des complications chroniques, des facteurs de risque cardio-vasculaire ou un risque accru d'hypoglycémies, maintenir l'HbA1c en dessous de 8% semble un bon compromis en réduisant à la fois le risque des hypoglycémies sévères tout en ne majorant pas excessivement le risque de l'hyperglycémie chronique **(18)**.

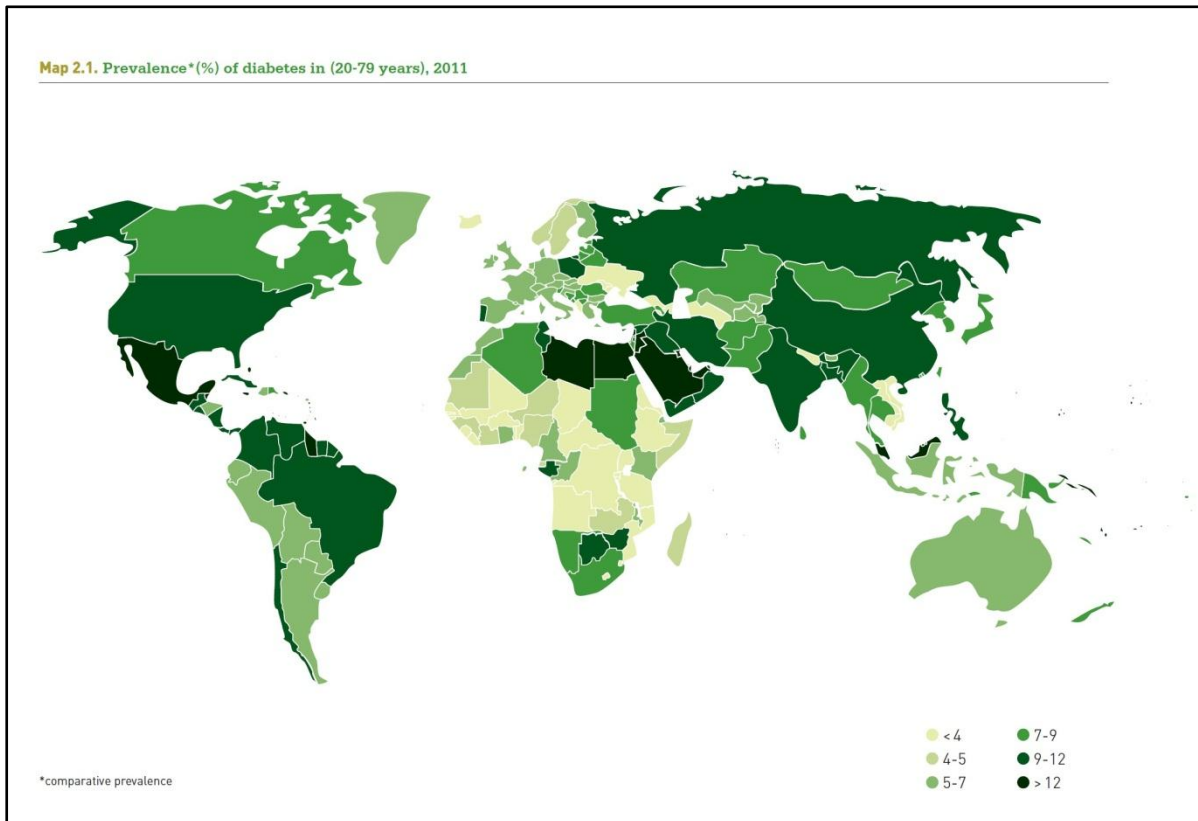
Tableau 1 : Proposition d'objectif thérapeutique d'HbA1c différencié en fonction des caractéristiques cliniques du patient diabétique de type 2

Age	Durée du diabète*	Complication(s) chronique(s) ou facteur(s) de risque CV [§]	Valeur cible d'HbA1c
<45 ans	Toutes durées	NON	≤6,5%
		OUI	≤7,0%
45-65 ans	Courte	NON	≤6,5%
	Longue	NON	≤7,0%
	Toutes durées	OUI	≤7,5%
>65 ans	Courte	NON	≤7,0%
	Longue	NON	≤7,5%
	Toutes durées	OUI	≤8,0%
>75 ans	Toutes durées	OUI ou NON	≤8,0%

*Une durée courte signifie un diabète de diagnostic de moins de 5 à 10 ans. Une durée longue signifie un diabète de plus de 10 ans de diagnostic. [§]Un risque élevé d'hypoglycémies sévères (par exemple dans le contexte d'hypoglycémies mal ressenties et/ou nombreuses) devrait être considéré comme équivalant à la présence de complications. Réalisé en partie d'après Ismail-Beigi et al (18).

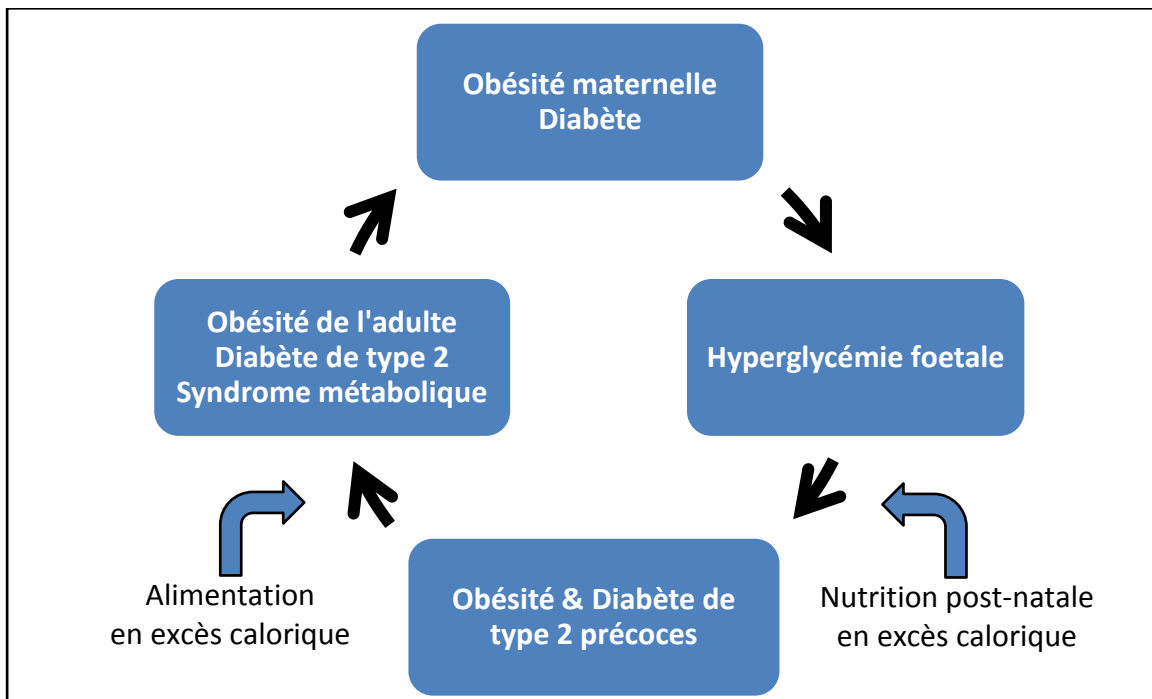
Ce tableau se veut indicatif, les nombreux cas particuliers qui nourrissent notre expérience professionnelle ne peuvent bien-sûr pas être réduits à une ligne dans un tableau. Néanmoins, cette approche ne nous semble pas en contradiction avec ce qui se fait et ce qui est possible d'obtenir sur le terrain en Belgique. La faisabilité en première ligne de soins d'une approche intensive, multifactorielle du diabète de type 2 dès son dépistage avec une cible thérapeutique d'HbA1c inférieure à 7,0% a par ailleurs été récemment validée dans la littérature (34).

Figure 1 : La prévalence du diabète dans le monde



D'après: IDF Diabetes Atlas, 5th edn., Brussels, Belgium (2011).

Figure 2 : Le cercle vicieux du diabète et de l'obésité



D'après la référence (11)

Figure 3 : Incidence de l'infarctus du myocarde et de la microangiopathie en fonction de l'HbA1c et ajusté pour l'âge, le sexe et l'ethnie 10 ans après le diagnostic du diabète (13)

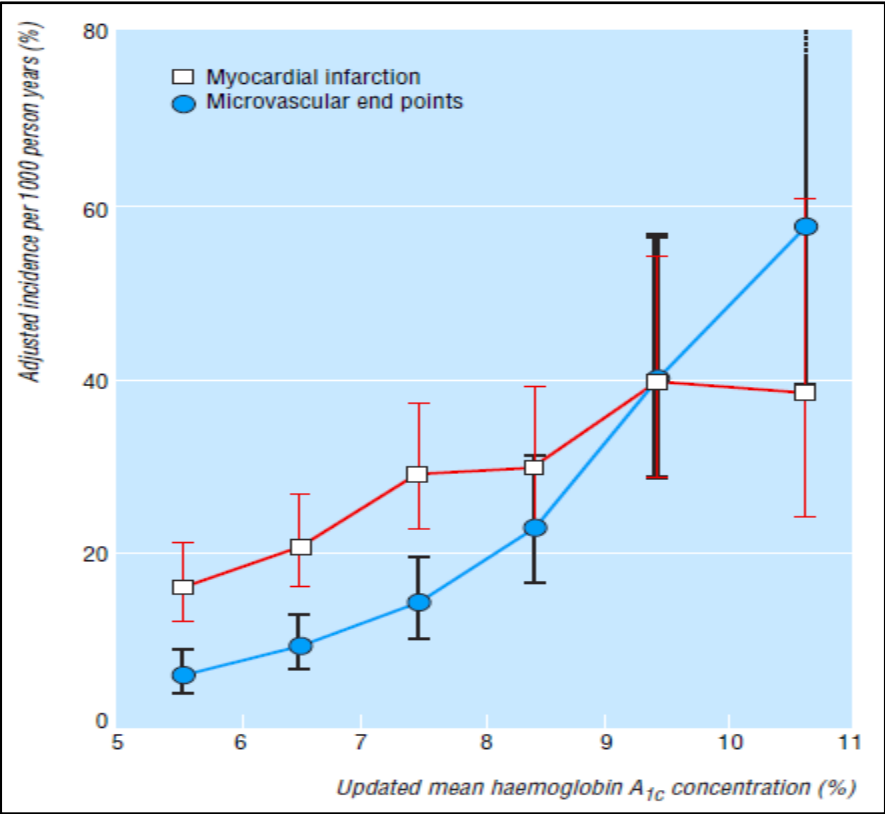
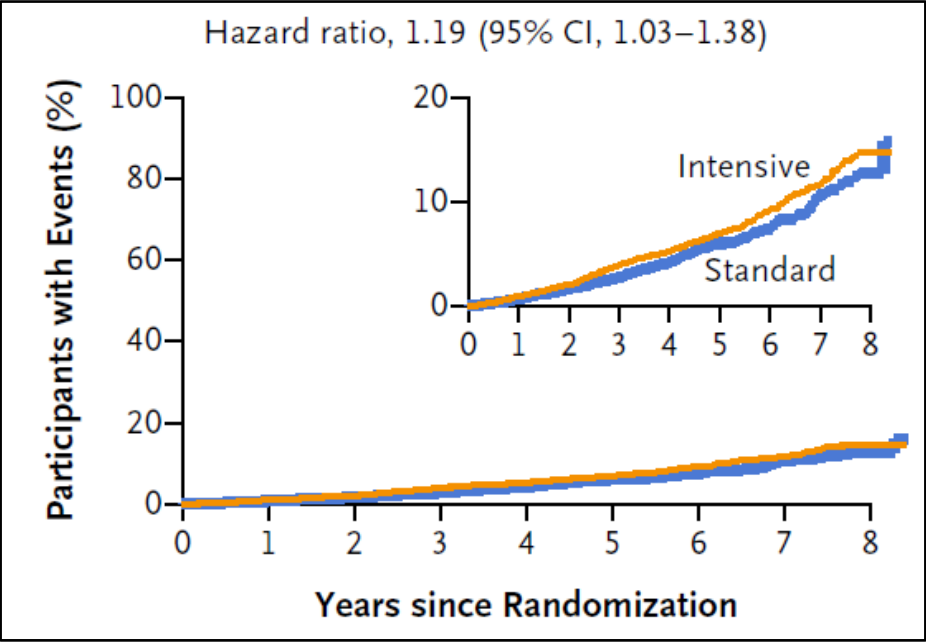


Figure 4 : Mortalité toutes causes dans l'étude ACCORD interventionnelle et le follow-up observationnel (28)



Références

1. Johan Van der Heyden. Enquête de santé par interview, Affections Chroniques. Institut Scientifique de Santé Publique, 2008.
2. Fleming DM, Schellevis FG, Van Casteren V. The prevalence of known diabetes in eight European countries. *Eur J Public Health* 2004; 14: 10-14.
3. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 322-32.
4. Whiting D, Guariguata L, Weil C, Show J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 94: 311-21.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 5th edn., Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011 (with update 2012)
6. Rapport commun du GNFB et du NBVN de l'année 2011 pour le collège de néphrologues et des centres de traitement de l'insuffisance rénale chronique.
7. Bertrand Russell, *On Induction in « The Problems of Philosophy »*, Oxford University Press, New-York (1997).
8. Plan National Nutrition santé 2006-2010.
9. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–1673.
10. Benhalima K, Van Crombrugge P, Hanssens M, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Gestational diabetes : overview of the new consensus screening strategy and diagnostic criteria. *Acta Clin Belg* 2012; 67: 255-61.
11. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:639-649.
12. Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes* 2011; 60: 1849-1855.
13. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ; 25 : 243-54
14. Stratton IM, Adler AI, Neil AW et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) : prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.

15. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of Hemoglobin A1C with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141: 413-420.
16. Krzentowski G, Zhang L, Albert A, Lefèbvre P. Another look at the implication of the DCCT study. *Ann Endocrinol* 2004; 65: 429-435.
17. Benhalima K, Standl E, Mathieu C. The importance of glycemic control: how low should we go with HbA1c? Start early, go safe, go low. *J Diabetes Complications* 2011; 25: 202–207.
18. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M et al. Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2011; 154:554-559.
19. Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. Société Scientifique de Médecine Générale, 2007.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
21. 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.
22. Holman RR, Paul SK, Bethel A, Matthews DR and Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-13.
23. Gæde 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.
24. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH and Pedersen O. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
25. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
26. The 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.
27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39.

28. The ACCORD Study Group. Long-Term Effects of Intensive Glucose Lowering on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
29. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care* 2009; 32: 187-192.
30. Bonds D et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study. *BMJ* 2010; 340: b4909.
31. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
32. Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-7.
33. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328.
34. 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: 156–167.

Behandeling van type 2-diabetes –
Monotherapie

Metformine: intolerantie en alternatieven



Prise en charge du diabète de type 2 –
Monothérapie

Metformine : contre-indications et
alternatives

Commentaar van de deskundige/Commentaires de l'expert:
Dr. Paul Amouts

CONSENSUSVERGADERING

Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2 diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg

Behandeling van type 2 diabetes – monotherapie

Metformine: contra-indicaties en alternatieven: commentaar van de deskundige

Dokter Paul Arnouts

Dienst Nefrologie – Diabetologie
AZ Turnhout – campus St. Jozef
Steenweg op Merksplas 44
2300 Turnhout

Metformin: contra-indications

Introduction

Metformin is recommended worldwide as first-line therapy in the treatment of type 2 diabetes. Metformin is perceived as an inexpensive, safe and effective agent not associated with either weight gain nor hypoglycaemia, two serious side effects of other traditional therapies (e.g. sulphonylureas or insulin) (1).

In a substudy of the UKPDS, metformin therapy was compared with conventional diet therapy and with treatment with a sulphonylurea or insulin. During 10,7 years of follow up, the metformin group achieved a HbA1c of 7,4 % vs 8 % in the conventional group. Metformin therapy was associated with a 32 % risk reduction for any diabetes related endpoint ($p=0,0023$) (sudden death, death from hypoglycaemia/hyperglycemia, fatal/nonfatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation, haemorrhage, retinopathy/blindness/cataract extraction), a 42 % reduction in diabetes related death ($p=0,017$) (death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyper- or hypoglycaemia, or sudden death), 39 % fewer myocardial infarctions ($p=0,01$) and a 36 % reduction in all cause mortality ($p=0,011$) compared with the conventionally treated group (2).

Despite the similar levels of HbA1c achieved in metformin and other intensively treated groups (sulphonylureas, insulin), additional benefits of metformin consisting in a reduced risk for any diabetes related endpoint, all cause mortality and stroke were observed. There were no significant differences between metformin and sulphonylurea/insulin recipients with regards to microvascular endpoints, such as retinopathy and albuminuria, which were reduced comparably to the control group (diet-treated). The benefit in macrovascular outcomes may be explained by the effects of metformin on body weight, plasma lipids or fibrinolysis.

Over the last years there has been significant concern that effective glucose lowering alone is not sufficient to justify new diabetes therapies. In view of increased risk of myocardial infarction (with rosiglitazone), increased mortality with tight glycaemic control (as in ACCORD) or increased cancer risk (with sulphonylureas or insulin), the benefits of therapy with metformin have been reconsidered by several experts in the field.

Mode of action

Metformin exerts its antihyperglycemic effect primarily through inhibition of increased rates of hepatic gluconeogenesis in patients with diabetes, thereby decreasing endogenous glucose production and lowering of both fasting and postprandial plasma glucose. It may also have some effect on improving peripheral insulin sensitivity, decreasing intestinal glucose absorption, and possibly ameliorating the effect of glucose toxicity and/or lipotoxicity on insulin action and insulin secretion by pancreatic B cells (3).

Metformin accomplishes these effects by activating the adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK). It does so through activation of an upstream protein kinase, LKB1, via an unknown mechanism. LKB1 protein is a tumor suppressor, which regulates the activity of 14 kinases that include, and are similar to, AMPK. The activation of AMPK inhibits gluconeogenesis by the liver, improves insulin sensitivity and glucose uptake by the muscle and induces fatty acid oxidation (4).

In addition, metformin decreases plasma free fatty acid concentrations by 10-30 % in individuals with diabetes. Elevated levels of free fatty acid may contribute to increased hepatic glucose production and peripheral insulin resistance (5).

Metformin has been shown to be associated with improved lipid profile, a small reduction in blood pressure, increased fibrinolytic activity, reduction in both plasminogen activator inhibitor-1 and plasma insulin concentration (3).

Experimental evidence with metformin points to effects on vasomotor function, rheology, inflammation and vascular permeability through which metformin may improve vascular function (6).

The optimally efficacious dose of metformin appears to be 2000 mg/day, although doses up to 3000 mg are approved (7).

Other studies have suggested that higher doses do provide additional HbA1c reductions (8,9).

Pharmacokinetics

Metformin is absorbed via the small intestine and the absolute bioavailability is approximately 50-60 % (10).

The metformin molecule is hydrophilic, strongly basic, and polar.

Metformin has a wide volume of distribution (Vd ranges from 63 to 276 L) with maximal accumulation in the small intestine (11,12).

Metformin is not protein bound, not metabolised and is eliminated unchanged by the kidneys through both glomerular filtration and tubular secretion, consequently presenting a short elimination half-life time from 1.5-5.0 hours (13,10,14,15).

Approximately 90 % of a dose is excreted by the kidneys within 12-24 hours (11,12).

Renal clearance of metformin is approximately 3,5 fold greater than creatinine clearance, indicating that tubular secretion via human organic cation transporter 2 is the major route of metformin elimination. In patients with moderate to severe impaired renal function, C_{max} and AUC were increased 173 % and 390 %, respectively, compared to the patients with normal renal function.

With mild renal impairment metformin clearance decreases by 23-33 %, while moderate-to-severe renal insufficiency will decrease the clearance by 74-78 % (16).

Side-Effects

Metformin is generally well tolerated but gastro-intestinal side-effects are common, occurring in at least 10 % of patients. These include anorexia, nausea, abdominal pain and especially diarrhoea.

These effects can be minimised by starting treatment with 500 mg once or twice daily with meals, gradually up-titrating over the following several weeks.

Of those patients receiving long-term metformin therapy, up to 10-30 % may develop mild vitamin B12 malabsorption, rarely clinically relevant.

The greatest perceived risk associated with metformin is that of lactic acidosis.

Risk of Lactic acidosis

Lactic acidosis is a life-threatening condition characterized by low arterial pH (< 7,35) and elevated arterial lactate levels (> 5 mmol/l). It is the most common metabolic acidosis in humans and is usually a late-stage sequel of serious medical conditions such as sepsis, hypoxia, and cardiac failure.

A number of reports in the literature link biguanides with the development of lactic acidosis. Initial reports with phenformin showed a high incidence of lactic acidosis with an event rate of 40-64 per 100,000 patient-years. Phenformin was removed from the US market in 1977 because of the risk of lactic acidosis, seen almost exclusively in people with some degree of renal failure, serum creatinine values above 1,4 mg% (17).

The safety record of metformin is much better with a risk of lactic acidosis 10-20 times lower.

Metformin and phenformin have different pharmacological characteristics that could explain the much lower incidence of lactic acidosis associated with metformin.

Unlike phenformin, which had a lipophilic side chain, metformin is poorly bound to mitochondrial membranes, and therefore does not substantively inhibit oxidative phosphorylation nor influence lactate turnover or oxidation in either the basal or the insulin-stimulated state.

Moreover, metformin is excreted unchanged in the urine, whereas phenformin undergoes partial biotransformation by the liver to an inactive metabolite. Liver disease per se would therefore be expected to predispose to phenformin-associated lactic acidosis, by reducing the rate of phenformin catabolism. In contrast, liver disease would be expected to have relatively little effect on the kinetics and metabolism of metformin (18).

Renal insufficiency can raise circulating concentrations of both biguanides. In the case of phenformin, higher drug levels may further inhibit lactate removal by both liver and kidney, so the well established association between phenformin administration and hyperlactatemia in diabetic patients with renal insufficiency is understandable. In contrast, blood levels of metformin do not appear to correlate with lactic acidosis, as might be predicted for a drug that does not significantly impair the oxidative catabolism of lactate (19).

The glucose-lowering effect of metformin is attributable, at least in part, to inhibition of gluconeogenesis, such that hepatic lactate uptake is reduced. Metformin is not normally associated with increased lactate levels, nor (unlike phenformin) does it enhance peripheral lactate production or inhibit peripheral lactate oxidation. However, lactate may accumulate if renal function decreases. As metformin (usual half-life 1,5-5 h) is excreted unchanged by the kidney, it too may accumulate in renal failure. The combination of both severe renal failure and metformin accumulation was correlated with high lactate levels in case series of metformin-associated lactic acidosis. This is the theoretical basis for recommendations that metformin not be used in individuals with renal impairment (15).

Relation between Lactic Acidosis and Metformin use?

Epidemiological data

Most epidemiological investigations fail to demonstrate a significantly increased association between lactic acidosis and metformin administration.

Brown et al. collected 41,426 person-years of data of patients with type 2 diabetes in the era before the introduction of metformin and found a rate of 0,097-0,169 events of lactic acidosis per 1000 person years. This rate of lactic acidosis events is similar to that reported in patients with type 2 diabetes taking metformin, which raises the possibility that the incidence of lactic acidosis in metformin treated patients might be related to type 2 diabetes rather than metformin treatment itself. The fact that the rates of lactic acidosis were both very low and similar before and after introduction of metformin in the USA is reassuring (20).

In a meta-analysis of 347 studies in type 2 diabetes mellitus with 70,490 patient-years in the metformin group and 55,451 patient-years in the non-metformin group, there was no evidence that metformin is associated with an increased risk of lactic acidosis or with increased levels of lactate compared to other anti-hyperglycemic treatments (21).

Among 50,000 patients with type-2 diabetes mellitus in the UK General Practice Research Database, 6 cases of lactic acidosis were identified. The crude incidence rate in cases per 100,000 patient-years was 3,3 for patients taking metformin and 4,8 for those taking sulphonylureas., In all cases relevant comorbidities known as risk factors for lactic acidosis could be identified and there was no influence of the use of metformin (22).

The COSMIC study (Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional Approach) in which 7227 patients received metformin also identified no cases of lactic acidosis (23).

Similarly, a study from western Australia found only 5 cases of lactic acidosis in over 12000 patient-years. Of these, only 3 patients were taking metformin. All patients had evidence of significant systemic disease associated with the development of lactic acidosis and there was no increased association with metformin (24).

Evidence from case reports

Metformin overdose can cause lactic acidosis. Analysis however of all case reports has repeatedly undermined the notion of a simple causal relationship between metformin use and lactic acidosis in patients with diabetes mellitus. Particular criticisms have included: inadequate, or poor quality of information in reports, failure to measure metformin concentrations, and a normal metformin concentration at the time of lactic acidosis. In the majority of cases, other insults including sepsis, hypovolemia, ischaemic events or hepatic failure are the prime cause of lactic acidosis, with metformin merely an "innocent bystander".

Virtually all reported cases of metformin-associated lactic acidosis (MALA) have occurred in individuals with severe acute conditions, having the potential to cause themselves LA.

In a review of published case reports, Stades et al showed that plasma concentrations of metformin were not related to increased lactic acid concentration. In addition, increased concentrations of neither lactic acid nor metformin were associated with increased mortality risk. In contrast, acute cardiovascular events, liver cirrhosis, and sepsis were all associated with an increased mortality risk. Interestingly, all but one of the cases in this review had at least one risk factor (renal failure, cardiovascular events, pulmonary failure, hepatic failure, alcohol excess, or sepsis) for the development of lactic acidosis independent of metformin use. Most of the patients developed lactic acidosis in the presence of acute or worsening renal failure. Creatinine concentrations, however, did not correlate with lactic acid concentrations, metformin concentrations, nor mortality (25).

Similar results were described by Lalau et al., who showed that neither lactate nor metformin concentrations were prognostically related to mortality and death seemed to be related to other associated hypoxic disease or underlying illness. The median lactate concentrations were similar in patients who survived and those who died. In addition, the median plasma metformin concentration was three times higher in patients who survived, which suggests that accumulation of metformin may not be as important in lactic acidosis as has been thought. The lack of relation between lactic acidosis/metformin concentrations and mortality and the absence of an association between metformin concentration and lactic acid concentration suggest that the association between lactic acidosis and metformin is coincidental, although causality cannot be ruled out completely (26).

Scale and Harvey looked at all cases of LA at a single hospital, the Wrexham Maelor Hospital in Wales UK, serving a catchment population of approximately 250,000 people between December 2005 and June 2009. The main finding from their analysis of 149 cases of LA was that the incidence rate of LA is at least as great in patients with diabetes not on metformin (1,8 per 1000 patients) as in those taking the drug (1,2 per 1000 patients). Both of these groups had a much higher incidence than the non-diabetic population (0,1 per 1000 patients). Thus, diabetes is the risk factor for LA rather than metformin. Micro- or macrovascular disease in diabetes may contribute through a predisposition to relative tissue hypoxia leading to anaerobic glycolysis more readily than in nondiabetic individuals.

They found no effect of metformin on lactate levels. They neither could identify any case where metformin was the sole cause of LA.

In the absence of cardiorespiratory failure, they found acute renal failure to be the most common precipitant for LA.

Besides acute renal failure, sepsis was also a common contributor to the development of LA and probably contributed to the development of ARF in some cases. They found no link of LA with liver disease or alcoholism (27).

Crucial role of kidney function in the Metformin-LA debate

Severe CKD (4/5 5D) can lead to metformin accumulation and fatal lactic acidosis and , except for metformin overdosage, renal failure is a prerequisite for metformin accumulation. In most case reports describing severe lactic acidosis with metformin, acute (on chronic) renal failure appears crucial. Dehydration seems to play an important, almost universal, role. All circumstances leading to severe dehydration may result in acute renal failure and liver hypoperfusion and dysfunction.

Consequently, metformin may accumulate as well as lactate due to decreased clearance by both the liver (decreased gluconeogenesis) and the kidney (decreased urinary elimination).

Lactate accumulation may conduct to severe lactic acidosis, which may result in consciousness disturbances (even coma), hyperventilation (Kussmaul respiration) and painful abdominal crisis. Gastrointestinal symptoms predominate in MALA and should be taken into account for an early diagnosis. Acidosis may aggravate vomiting which, in turn, can exacerbate dehydration. In addition, both dehydration and acidosis may lead to circulatory shock, which will stimulate anaerobic glycolysis and production of lactate. Thus several vicious circles are initiated and perpetuated that quite rapidly could render the clinical situation out of control and provoke death (28).

Contraindications for Metformin

Metformin is contraindicated in patients with impaired kidney function (creatinine concentration $> 132 \mu\text{mol/l}$ or $> 1,5 \text{ mg\%}$ in men and $> 124 \mu\text{mol/l}$ or $> 1,4 \text{ mg\%}$ in women, based on the FDA recommendation for metformin use), decreased tissue perfusion or hemodynamic instability, liver disease, alcohol abuse, heart failure, and any condition that might lead to lactic acidosis (29).

The BNF has included a section advising metformin be discontinued in those at risk of hypoxia or sudden deterioration in renal function, severe infection, shock, acute heart failure, respiratory failure or hepatic impairment or following myocardial infarction (30).

In a pragmatic approach, potential contraindications to the use of metformin can be categorized as follows:

- 1) reduced clearance of metformin (i.e., renal impairment);
- 2) risk of tissue hypoxia (i.e., cardiac failure, coronary heart disease, peripheral vascular disease, and chronic pulmonary disease); and
- 3) reduced lactate clearance (i.e., hepatic parenchymal disease).

However, the degree of impairment (of any organ) that should preclude metformin use has not been well-defined (31).

Metformin will always be avoided in patients whose renal function is deteriorating acutely and in those patients in whom oxygenation, tissue perfusion or liver function are severely compromised.

Disregard of contraindications

Several reports found that physicians have increasingly ignored contraindications to the prescription of metformin, nevertheless the incidence of lactic acidosis has remained very low.

Emslie-Smith et al, in a population based study in Scotland between January 1993 and June 1995, found that 24,5 % of patients receiving metformin had contraindications to its use, including acute myocardial infarction, cardiac failure, renal impairment, or chronic renal disease. Despite this, only one episode of lactic acidosis occurred in 4600 patient years, and this was in a 72 year old patient with acute myocardial infarction complicated by acute renal failure (32).

A cross sectional analysis, by Holstein et al, of 308 consecutive type 2 diabetes patients treated with metformin from 1 January 1995 to 31 May 1998 found that 73 % of these patients had at least one contraindication to the use of metformin. Nonetheless, no case of lactic acidosis was seen. Contraindications in this study included renal impairment (creat clearance $< 60 \text{ ml/min}$), hepatic impairment, chronic respiratory failure, heart failure (ejection fraction $< 50 \%$, lung congestion on radiograph), advanced coronary heart disease, chronic alcohol misuse, severe infections, pregnancy or breast feeding, iv administration of contrast agents, and operations under general anaesthesia (33).

In the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry (comprising 19691 patients having diabetes with established atherothrombosis), the mortality rates were 6,3 % (95 % CI 5,2-7,4 %) with metformin and 9,8 % (95 % CI 8,4-11,2 %) without metformin; the adjusted hazard ratio (HR) was 0,76 (95 % CI, 0,65-0,89). Association with lower mortality on metformin was consistent among subgroups, noticeably in patients with an estimated creatinine clearance of 30 to 60 ml/min/1,73 m² (HR: 0,64; 95 % CI, 0,48-0,86), in people

older than 65 years (HR: 0,77; 95 % CI, 0,62-0,95), and in patients with a history of congestive heart failure (HR: 0,69; 95 % CI, 0,54-0,90) (34).

Cardiac failure is usually considered to be a contraindication to metformin treatment and is withheld from large numbers of patients with type 2 diabetes and coexistent cardiac failure. In 1998, the FDA has included congestive heart failure as a contraindication to metformin therapy after registering 43 cases of MALA (from May 1995 to June 1996), out of which 18 (42 %) had a history of congestive heart failure (35).

More recent studies suggest however that metformin may not be absolutely contraindicated and could be beneficial in such patients.

This contention may have found its support in several reports describing other effects of metformin, such as its favourable effects on cardiovascular risk factors related to abnormal lipid metabolism.

A recent systematic review reported 8 studies examining the effects of glycaemic treatment in patients with diabetes and heart failure. In this review, 3 studies examined the use of metformin in 3327 patients and while none of these studies were randomized controlled trials, metformin was associated with a 14 % reduction in mortality compared with other anti-diabetic drugs and insulin. In addition, there was no increase in hospital admissions for any cause in patients treated with metformin suggesting that this agent appears safe in patients with heart failure (36).

A large retrospective registry analysis suggest that, paradoxically, metformin is the only antidiabetic drug which has been shown to confer morbidity (reduction in repeat hospitalisation for heart failure), and mortality benefit for this clinical setting, including the elderly (36,37).

And again in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry association with lower mortality on metformin was seen in the subgroup of patients with a history of congestive heart failure (HR: 0,69; 95 % CI, 0,54-0,90) (34).

However, these studies are observational, so confounding factors, particularly confounding by indication, affecting the outcome could not be excluded.

The evidence from these reports reinforces the viewpoint that metformin is an extremely rare cause of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes, even in the presence of contraindications including renal, hepatic, and cardiac failure.

Discontinuation of metformin is not a neutral decision, even if well intended. Metformin withdrawal in patients with stage 3 and stage 4 CKD (creatinine levels between 130-220 $\mu\text{mol/l}$) was associated with poorer glycaemic control despite increased use of other oral agents and insulin, as well as more weight gain, an adverse lipid profile and higher blood pressure (38).

The risk of death from metformin-associated lactic acidosis appears to be low and perhaps equivalent to the risk of death from hypoglycaemia with sulphonylureas (2,4 vs 3,3 per 100,000 patient-years, respectively) (39).

While the benefits of metformin therapy are clear, the risks appear to be overestimated. Some authors suggest that the net effect of the list of contraindications to metformin actually has a negative effect on health (40,41).

Metformin and Kidney function: Clinical Practice Guidelines

An estimated glomerular filtration rate (eGFR) cut-off of $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - as a contraindication for the use of metformin is overly conservative. It makes more sense to recommend that, - although metformin is contraindicated in those with an eGFR of less than $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, it can be used with caution in those with a GFR of $30-45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. This comes from the Australian diabetic guidelines. (42)

A separate consensus statement, authored by members of the ADA (American Diabetes Association) and EASD (European Association for the Study of Diabetes), reports that metformin seems safe unless eGFR falls to < 30 ml/min/1,73 m² (43).

The United Kingdom National Institute for health and Clinical Excellence recommends reviewing the clinical circumstances when serum creatinine exceeds 130 µmol/l (1,5 mg%) or eGFR falls below 45 ml/min/1,73 m².

The Institute further specifies that metformin be stopped if serum creatinine exceeds 150 µmol/l (1,7 mg%) or eGFR is below 30 ml/min/1,73 m² (44).

The Canadian Diabetes Association, only using eGFR, recommend caution with eGFR < 60 ml/min/1,73 m² and contraindicate its use with eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (45).

Expert opinion

- Dosing Recommendation:

eGFR > 60	CKD 1-2	3 x 850 mg
eGFR 60-45	CKD 3a	2 x 850 mg
eGFR 45-30	CKD 3b	1 x 850 mg
eGFR < 30	CKD 4-5-D	STOP

Metformin and Age

Age in itself has never been shown to be a risk factor in MALA, despite the fact that renal function declines with age.

Studies have shown that metformin can be used safely and effectively when the usual prescribing precautions are taken (46,47).

In a prospective study of elderly diabetic patients aged 70 to 88 years, it has been shown that plasma metformin concentrations were in the therapeutic range and not different between individuals with creatinine clearance > 60 ml/min treated with metformin 1700 mg/day and those with creatinine clearances between 30-60 ml/min treated with metformin 850 mg/day. It was concluded that, provided that the dosage is adjusted to renal function, tolerance of metformin therapy is satisfactory in elderly type 2 diabetic patients (48).

Metformin and Contrast Agents

Metformin is not nephrotoxic and there is no known reaction between metformin and iodinated contrast media.

The policy of withdrawal is linked to a theoretical risk of developing LA in patients predisposed to acute deterioration in their renal function after contrast administration, leading to accumulation of metformin which could lead to increased serum lactate levels.

From the late 1950s until 2000, there have been 13 published cases of MALA in patients with acute renal failure precipitated by iodinated contrast material. There was pre-existing renal impairment in 12 of the 13.

Based on the case reports from the USA, the manufacturers of metformin have listed the following recommendation on their data sheet: 'Glucophage (metformin) therapy should be stopped two to three days before surgery or clinical investigations, such as intravenous urography and angiography and reinstate only after control of renal function has been regained'.

This recommendation was widely implemented in many hospitals and may lead to cancellation of diagnostic procedures with delay in diagnosis and management in metformin-treated patients. Furthermore, it has been reported that patients who stopped their metformin and did not receive alternative treatment for glycemic control developed severe hyperglycemia and even diabetic ketoacidosis (49).

Furthermore there is no evidence that stopping 2 to 3 days before IV contrast examination is warranted or even safe.

Expert opinion

If a patient with CKD 3, is to receive radiocontrast dye, metformin should be discontinued the evening before the procedure and not restarted until laboratory evidence of normal renal function is obtained 48h later!!

Metformin and Surgery/General Anaesthesia

Tissue hypoxia is commonly the trigger for MALA. Metformin has a short half-life except in advanced renal failure. It follows that it is illogical to suspend metformin earlier than the evening before most surgery unless a degree of tissue hypoxia already exists. Avoiding metformin in patients with established or expected tissue hypoxia, or when substantial impairment of hepatorenal function perioperatively may be anticipated, makes sense. Cardiac surgery, operations requiring deliberate hypotension, and major vascular surgery would be examples where metformin could be best stopped 24 hours before the procedure (50).

Metformin and Nonalcoholic Steatohepatitis

Fatty liver is extremely common in patients with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome. When severe, it may lead to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) which, over time, may result in cirrhosis (51).

Since the use of metformin is problematic in those with underlying liver disease, there are few studies in this patient population.

There is one uncontrolled, non-randomised study of 20 patients with NASH. Metformin therapy normalised transaminases in 50 % of patients and liver volume decreased by 20 % (52).

Metformin and Alcohol

The combination of biguanide and alcohol has been shown in both animal studies and in man to result in a significant increase in blood lactate level. Alcohol intoxication can directly lead to lactic acidosis and chronic alcohol abuse, with resultant liver damage, may also predispose to development of lactic acidosis in metformin-treated individuals (53).

Conclusion

Metformin accumulation sufficient to produce lactic acidosis can occur only in the presence of severe renal failure (and rarely hepatic failure).

Metformin will always be avoided in patients whose renal function is deteriorating acutely and in those patients in whom oxygenation, tissue perfusion or liver function are severely compromised.

However, in patients with type 2 diabetes and stable chronic kidney disease or stable cardiac failure (or disease), clinicians are doing their patients a disservice by prematurely and unnecessarily withdrawing metformin treatment.

Physicians should inform all diabetic patients treated with metformin that they have to stop the drug in all circumstances promoting dehydration such as vomiting and diarrhea. The use of diuretics and/or laxatives may promote dehydration, especially in elderly people. Several medications may interfere with renal function. NSAID and RAAS-inhibitors may promote acute renal insufficiency, especially among dehydrated individuals.

Certainly in CKD 3, metformin should be discontinued temporarily during an acute illness, when radiological investigation using iv contrast is required and when elective surgery is undertaken.

Guidance, likely based on expert opinion and consensus, will need to be supported by comprehensive education for both healthcare professionals and patients regarding not only

the benefits of metformin, but situations where metformin should not be used or be temporarily discontinued.

Education should be a priority to widely promote the safe use of metformin in Type 2 diabetes (55).

REFERENCES (most relevant in blue)

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diab Care*, 2012.
2. 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: 854-865.
3. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin. New understandings, new uses. *Drugs* 2003; 63 (18): 1879-1894.
4. Marks' Basic Medical Biochemistry, M Lieberman, A D Marks, fourth edition, 2013, Wolters Kluwer health.
5. DeFronzo RA, Barzilai N, Siminson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin dependent diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1294-1301.
6. Grant PJ. Beneficial effects of metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabet Metab* 2003; 29 (4 pt 2): S44-52.
7. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491-497.
8. Grant PJ. The effects of high- and medium-dose metformin therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1996; 19: 64-66.
9. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects: a study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16: 621-629.
10. Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, et al. Disposition of metformin in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 683-693.
11. Scheen AJ. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30 (5): 359-371.
12. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 111-119.
13. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 235-246.
14. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M: Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 26 (suppl. 4): 73-85, 2000.
15. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-579, 1996.
16. Vasisht KP, Chen SC, Peng Y, Bakris GL. Limitations of metformin use in patients with kidney disease: are they warranted? *Diab Obes Metabol* 2010; 12: 1079-1083.
17. Kolata GB. The phenformin ban: is the drug an imminent hazard? *Science* 1979; 203: 1094-1096.
18. Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis. Guilt by association. *Diab Care* 1998; 10: 1587-1588.

19. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, DeCagny B, Rigaud JP, Bleichner G et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 779-784.
20. Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-1663.
21. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 4: CD002967.
22. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulphonylureas, or other antidiabetic drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested-control analysis. *Diabetes care* 2008; 31: 2086-2091.
23. Cryer DR, Nicholas SP, Henry DH, et al. Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional approach: The COSMIC Approach Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 539-543.
24. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Aust.* 2008; 188: 446-449.
25. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med* 2004; 255: 179-18.
26. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis and metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195-201.
27. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 191-196.
28. Scheen AJ. Metformin and lactate acidosis. *Acta Clin Belg* 2011, 66 (5): 329-331.
29. Quaseem A, Humphrey L, Sweet D, Starkey M, Shekelle P. Oral pharmacological treatment of Type 2 diabetes: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*; 2012; 156: 218-231.
30. BMJ Group & Royal Pharmaceutical Society. Metformin. In: *British national Formulary* 2009; 58. Pharmaceutical Press, Basingstoke, 382-383 (section 6.1.2.2).
31. Nye JN, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c380-c383).
32. Emslie-Smith AM, Boyle DI, Evans JM, Sullivan F, Morris AD;DARTS/MEMO Collaboration. Contraindications to metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a population-based study of adherence to prescribing guidelines. *Diabet Med* 2001; 18, 483-488).
33. Holstein A, Nahrwold D, Hinze S, Egberts EH. Contraindications to metformin therapy are largely disregarded. *Diabet Med* 1999; 16: 692-696.
34. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al; Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1892-1899.
35. Misbin RI, Lanh RG, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998; 338: 265-266.

36. [Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 33: 497-507.](#)
37. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-590.
38. [Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med* 2002; 13-428.](#)
39. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 105-111.
40. [Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005; 48: 2454-2459.](#)
41. McCormack J, Johns K, Tildesley H. Metformin's contraindications should be contraindicated. *CMAJ* 2005; 173: 502-504.
42. Colagiuri S, Dickenson S, Girgis S, Colagiuri R. National Evidence Based Guideline for Blood Glucose Control in Type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC, 2009.
43. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. ADA, EASD. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
44. National institute for Health and Clinical Excellence. The management of type 2 diabetes: 2010 NICE Guidelines (Internet).
45. Canadian diabetes Association. Clinical practice guidelines; 2008; (Internet).
46. Knight PV, Semple CG, Kesson CM. The use of metformin in the elderly patient. *J Clin Exp Gerontol* 1986; 8: 51-58.
47. Josephkuttu S, Potter JM,. Comparison of tolbutamide and metformin in elderly diabetic patients. *Diabetic Med* 1990; 7: 510-514.
48. [Lalau JD, Vermersch A, Hary L, et al. Type 2 diabetes in the elderly: an assessment of metformin \(metformin in the elderly\). *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28: 329-332.](#)
49. Pond GD, Smyth SH, Roach DJ, Hunter G. Metformin and contrast media: genuine risk or witch hunt? *Radiology* 1996; 201: 879-880.
50. Jones P, Yate P. Blanket banning of metformin two days before surgery may not be a good idea. *BMJ* 2003; 326: 763.
51. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *NEJM* 2000; 6: 998-1003.
52. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-894.
53. Dubas TC, Johnson WC, Siegal AM. Metformin induces lactic acidosis: potentiation by ethanol. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 1981; 33: 21-30.

54. Stowers JM, Sutherland HW. The use of sulphonylureas, biguanide and insulin in pregnancy. Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn incorporating the Proceedings of the International Colloquium at Aberdeen, Scotland, July 1973. Edinburgh: Churchill Livingstone, 205-220.
55. Senior PA. Type 2 diabetes, metformin and lactic acidosis—defining the risk and promoting safe practice. *Diabet Med* 2012; 29: 161-163.

METFORMIN: Alternatives

SULPHONYLUREA

- Well absorbed
- Highly protein bound in plasma
- Second-generation sulphonylureas have an elimination half-life with chronic use that ranges from 7 to 14 hours, with effective durations of action of up to 24 hours
- Most sulphonylureas are hydrophobic, weak acids and are mainly, if not exclusively, eliminated by metabolic transformation
- Some sulphonylureas have active metabolites (e.g., glibenclamide, glimepiride) may accumulate in subjects with renal impairment, thus adding to the duration of action of this drug
- CKD: 3-4-5 USEBLE: “start low, go slow”
 - Gliquidone
 - Glipizide
 - Gliclazide
- CKD: 3 INITIATE at low dose, most will say: AVOID
 - Glibenclamide (glyburide)
 - Glimepiride
- CKD: 4-5 AVOID
 - Glibenclamide
 - Glimepiride
- Disadvantages: hypoglycemia, weight gain

REPAGLINIDE

- Almost completely metabolized in the liver by CYP enzymes, principally CYP2C8 (70%) and CYP3A4(30%). All metabolites are inactive.
- Inactive metabolites mainly excreted via the bile: only 8% of a given dose of repaglinide is excreted via the urine.
- In CKD 2-3: same pharmacokinetic characteristics.
In CKD 4: higher AUC, reduced clearance.
No relationship was found between the degree of renal impairment (eGFR as low as 20 ml/min) and the risk for hypoglycemia in patients who were treated with repaglinide
- Can be used in stages 3 to 4 CKD without any dose adjustment.
- Dosing Recommendation in CKD 3-4-5-D: no dose adjustment necessary
- Disadvantages: hypoglycemia, weight gain

PIOGLITAZONE

- Highly protein bound, primarily to albumin. Elimination half-life of approximately 3-7 hours. Almost entirely metabolized by the liver into 6 metabolites, of which 3 are active.
- No accumulation of the parent drug or the major metabolites in the setting of renal insufficiency (CKD 3 -4). The area under the curve (AUC) is less in patients with severe renal failure, perhaps due to reduced protein binding.
- Hemodialysis does not affect the pharmacokinetics of pioglitazone.
- Dosing Recommendation in CKD 3-4-5-D: No dosage adjustment is necessary
- Disadvantages: weight gain, fluid retention, congestive heart failure, fractures, macula edema, bladdercarcinoma

SITAGLIPTIN

- Metabolization: limited, through CYP3A4, less CYP 2C8
- Elimination: primarily renally excreted with approximately 80% of the oral dose excreted unchanged in the urine. Excretion is through active secretion and glomerular filtration. Renal clearance is about 350 ml/min, indicating that active secretion of sitagliptin rather than only filtration is involved in renal excretion.
- AUC is considered the most relevant pharmacokinetic parameter for sitagliptine because it provides an estimate of the plasma drug exposure at steady state.
- Relative to subjects with normal or mildly impaired renal function, patients with moderate renal insufficiency (CrCl 30-50 ml/min), severe renal insufficiency (CrCl < 30 ml/min, not on dialysis) or end-stage renal disease (ESRD) on dialysis had approximately 2,3-fold, 3,8-fold or 4,5-fold higher plasma sitagliptin exposures, respectively, with C_{max} increased 1,4-fold to 1,8-fold. Since hemodialysis removes sitagliptine to a modest extent, sitagliptine can be given without respect to the timing of hemodialysis in patients with ESRD.
- Dosing recommendations:
 - CKD 1-2: No dosage adjustment is necessary.
 - CKD 3: 50 % of the dose (50 mg/day).
 - CKD 4: 25 % of the dose (25 mg/day).
 - CKD 5-D: 25 % of the dose (25 mg/day)

VILDAGLIPTIN

- Major circulating components in the plasma are unchanged drug and a main metabolite (M20.7) which is not biologically active. Elimination of vildagliptin mainly involves renal excretion of unchanged parent drug and cyano-group hydrolysis with little CYP involvement, suggesting a low potential for drug-drug interactions when co-administered with CYP inhibitors/inducers.
- Elimination: approximately 85% of an oral dose is excreted in the urine; 23% of the dose is excreted unchanged
- Elimination: only approximately 25% of the drug is excreted by the kidneys. Main route of elimination is metabolism. Exposure to vildagliptin increases only +/- 2-fold in patients with severe renal insufficiency relative to healthy volunteers with little change in C_{max}.
- In patients with mild, moderate, and severe renal impairment, and ESRD patients on hemodialysis, systemic exposure to vildagliptin was increased (C_{max} 8-66%; AUC 32-135%) compared to subjects with normal renal function. However, changes in exposure to vildagliptin did not correlate with the severity of the renal function. The elimination half-life of vildagliptin was not affected by renal function.
- CKD 2: 2 x 50 mg: safe, effective
- CKD 3-4: 1 x 50 mg: well tolerated, safe and effective
- CKD 5-D: 1 x 50 mg: well tolerated, safe and effective
- Dosing Recommendations
 - CKD 1-2: 2 x 50 mg/day
 - CKD 3-4-5D: 50 mg/day (probably no problem to give more if indicated)

SAXAGLIPTIN

- Metabolism: primarily mediated by CYP3A4/5.
- Elimination: The major metabolite, 5-hydroxy saxagliptin, is half as potent as saxagliptin and is cleared by the kidney. The parent drug is eliminated by both renal and hepatic routes. An estimated 94,9% (saxagliptin, 5-hydroxy saxagliptin and other minor monohydroxylated metabolites combined) of the administered dose is eliminated via the renal route and recovered in urine. The degree of renal impairment did not affect the C_{max} of saxagliptin or its major metabolite. In subjects with mild renal impairment, AUC_(0-∞) values of saxagliptin and its major metabolite were 1,2- and 1,7-fold higher, respectively, than mean AUC_(0-∞) values in

controls.

Corresponding values were 1,4- and 2,9-fold higher in subjects with moderate renal impairment, and 2,1- and 4,5-fold higher in those with severe impairment.

- A 4-hour dialysis session removed 23% of the saxagliptin dose.
- Dosing recommendations:
 - CKD 1-2: No dosage adjustment is necessary (5 mg/day).
 - CKD 3: 50 % of the dose (2,5 mg/day).
 - CKD 4: 50 % of the dose (2,5 mg/day).
 - CKD 5-D: 50 % of the dose (2,5 mg/day).

LINAGLIPTIN

- Absorption: +/- 30%
- Excretion: 84,7% of the dose undergoes fecal excretion via the enterohepatic system, whereas renal excretion accounts for 5,4% of the dose.
- As renal excretion of linagliptin is below 5%, a dose adjustment in patients with renal impairment is not required.
- Dosing Recommendations:
 - CKD 2-3-4-5-D: No dosage adjustment necessary

EXENATIDE

- Terminal half-life of approximately 2.5 hours if normal kidney function.
- The kidney is the primary organ responsible for clearance and degradation of exenatide into small, biologically inactive peptide fragments.
- In patients with mild to moderate renal impairment, exenatide exposure was similar to that of subjects with normal renal function.
- Exenatide clearance decreased 13% in CKD 2, and 36% in CKD 3 compared with subjects with a normal renal function. Patients with CKD 3 had a statistically significant increase in exenatide exposure, with a dose-weight normalized AUC of 1.63 times the control group.
- Patients with ESRD had significantly reduced clearance (84% decrease) and increased exenatide exposure with a dose-normalized AUC of 6.25 times the healthy group. Moreover, they did not adequately tolerate 5 µg exenatide.
- Dosing Recommendation
 - CKD 2: No dosage adjustment is necessary
 - CKD 3: Dose escalation from 5 µg bid to 10 µg bid should proceed conservatively
 - CKD 4-5-D: not recommended

LIRAGLUTIDE

- Half-life is about 13 hours after subcutaneous injection, with plasma peak levels after 8 to 12 hours.
- Binding to serum albumin: >99% which results in no or very limited renal extraction.
- Metabolization: liraglutide is fully metabolized within the body through the widely distributed endogenous enzymes, DPP-IV and NEP. The cleavage sites of liraglutide are similar to those reported for GLP-1, but the degradation is much slower for liraglutide.
- No increase in plasma exposure of liraglutide when given to patients with renal dysfunction
- Dosing Recommendation
 - CKD 2 : No dosage adjustment is necessary.
 - CKD 3: No dosage adjustment is necessary, but limited experience
 - CKD 4-5-D: No dosage adjustment is necessary, but no experience

At this moment not recommended for CKD 3-4-5-D

INSULIN

- Safe to use in CKD and dialysis with attention to dose adaptations guided by glycemia
- All scheme's are possible: from one injection to pump-therapy
- Targets are made individually and depend on:
 - Personal characteristics
 - Risk of hypoglycemia
 - Prognosis: transplant candidate, comorbidities
 - Daily glycemia curves on dialysis and non-dialysis days
- Cave HgA1c

REFERENCES

(can be given on request)

Behandeling van type 2-diabetes - Monotherapie

Metformine: intolerantie en alternatieven



Prise en charge du diabète de type 2 –
Monothérapie

Metformine : intolérance et alternatives

Commentaar van de deskundige/Commentaires de l'expert:
Prof. Dr. Johannes Ruige

Metformin: intolerantie & alternatieven – Johannes Ruige, UZ Gent

Wetenschappelijke informatie betreffende intolerantie bij Metformin is beperkt. Meestal gaat het om studies van specifieke populaties met gebruik van beperkte methoden die intolerantie objectiveren. In eerste instantie kan inzicht verkregen worden door studies te bekijken die therapietrouw evalueren. Bij grote studies ziet men een initiële therapietrouw betreffende Metformin rond de 80% wat dan na verloop van tijd daalt tot zo'n 60%. In grote lijnen gelden deze percentages ook voor sulfonylureumderivaten (1, 2). Factoren die belangrijk zijn voor therapietrouw zijn, behalve bijwerkingen, begrip van de noodzaak tot behandeling en de perceptie van voordelen op termijn, complexiteit van het regime en co-morbiditeit zoals depressie (2). Om therapietrouw te bevorderen wordt geadviseerd het behandelregime zo éénvoudig mogelijk te houden, de kans op bijwerkingen te minimaliseren door geleidelijk de dosis op te voeren en de tijdelijke aard van veel voorkomende bijwerkingen duidelijk te bespreken.

De frequentie van bijwerkingen bij metformin varieert van zo'n 8 tot 25% (3, 4) wat in dezelfde orde van grote is als wat gezien wordt bij initieel opstarten met sulfonylureumderivaten (3).

Table 2 Adverse events by drug therapy and hazard ratio for any adverse event relative to metformin

Therapy	No AE		AE		
	n (%)	Adjusted change A1C (95% CI)	AE*	n (%)	Adjusted change A1C (95% CI)
MET (n = 7551)	6902 (91.4)	-1.13 (-1.58, -0.69)	Total AEs	649 (8.6)	-1.66(-3.10, -0.21)
			Diarrhoea	166 (2.2)	
			Nausea/vomiting	123 (1.6)	
			Abdominal pain	322 (4.3)	
			Dyspepsia	237 (3.1)	
			Lactic acidosis	19 (0.3)	
SU (n = 4657)	3919 (84.2)	-0.99 (-1.44, -0.54)	Total AEs	738 (15.9)	-1.82 (-3.26, -0.37)
			Hypoglycaemia	138 (3.0)	
			Weight gain	580 (12.5)	
			Dizziness	117 (2.5)	
			Headache	67 (1.4)	

Frequente bijwerkingen worden weergegeven in bovenstaande tabel en zijn bij metformingebruik van gastro-intestinale aard (abdominale pijn, dyspepsie, diarree, misselijkheid & overgeven). Uitzonderlijk wordt lactaatacidose gezien (<1%). Ook geeft Metformin een verhoogd risico op Vit-B12 deficiëntie (5). Bij Sulfonylureumderivaten wordt gewichtstoename, duizeligheid, hypoglycemie en hoofdpijn genoemd (3). De klachten lijken overigens beïnvloedt te worden, evenals het glycemieverlagend effect (5), door genetische factoren (6). Eén studie toont dat de kans op bijwerkingen afhangt van de startdosis (lage dosis geeft verminderde kans op bijwerking), leeftijd, geslacht en gewicht (4).

Concluderend kan men stellen dat de kans op een effectieve behandeling met metformin vooral afhangt van de communicatie tussen arts en patiënt; dwz uitleg omtrent veelal tijdelijke en onschuldige aard van bijwerkingen, geleidelijk opbouwen van dosis, goed evalueren van therapietrouw en voordelen ten aanzien van lange termijn risico op micro- en macrovasculaire complicaties aangeven. Wanneer Metformin niet verdragen wordt is het alternatief:

Sulfonylureumderivaten of Insuline. Uiteraard is dan een uitleg omtrent risico hypoglycemie aangewezen. DPP4-inhibitoren worden niet vergoed in monotherapie bij intolerantie van metformin. Het is vanuit macro-economisch perspectief aangewezen bij het opstarten van Metformin de nodige tijd te investeren om de behandeling te doen gelukken. Immers, ook bij een aanvullende insulinoth therapie zal meestal best de behandeling met Metformin gecontinueerd worden.

- 1). Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1411-5.
- 2). Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2005 May;118 Suppl 5A:27S-34S
- 3) Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-McWhorter L, Sheng X, Plauschinat CA. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Aug;10(8):638-45.
- 4). Okayasu S, Kitaichi K, Hori A, Suwa T, Horikawa Y, Yamamoto M, Takeda J, Itoh Y. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(6):933-7.
- 5). De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181
- 6). Becker ML, Visser LE, van Schaik RH, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH. Interaction between polymorphisms in the OCT1 and MATE1 transporter and metformin response. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Jan;20(1):38-44.
- 7). Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, Fridmanis D, Vaivade I, Pirags V, Klovins J. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Sep;22(9):659-66.

Prise en charge du diabète du type 2 :
Quand la metformine seule ne suffit plus

Antidiabétiques



Behandeling van type 2-diabetes:
Als metformine alleen niet meer volstaat

Antidiabetica

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Dr. Françoise Féry

Quand la metformine seule ne suffit plus

Professeur Françoise FÉRY
Chef de la Clinique de Diabétologie – Chef de Service Associé
Service d'Endocrinologie - Hôpital ERASME - ULB

1. Préambule

Pendant une cinquantaine d'années, les autorités de réglementation des médicaments ont accepté d'approuver de nouveaux anti-diabétiques sur base de leur efficacité à faire baisser la glycémie et de leur innocuité à court terme sans se préoccuper de leurs effets sur la morbi-mortalité à plus long terme. Récemment, cette politique a été sérieusement remise en cause car certaines nouvelles molécules, dont l'action sur la glycémie et le profil lipidique était à priori favorable, se sont avérées augmenter les événements cardiovasculaires (1). C'est d'ailleurs dans ce contexte que l'EMA a suspendu l'autorisation de mise sur le marché de la rosiglitazone en 2010 (www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000268/human_med_000662.sjsp). Devant ces faits incontournables, la législation a été adaptée et il est maintenant obligatoire d'entreprendre une étude de sécurité cardiovasculaire pour toute nouvelle molécule (www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627).

Le problème qui se pose aujourd'hui est que, si plusieurs études de ce type sont effectivement en cours, les résultats n'en sont pas encore disponibles.

Devant le nombre croissant d'agents disponibles pour traiter le diabète de type 2 et en l'absence de données "evidence based" concernant la stratégie thérapeutique la plus appropriée, les associations américaines et européennes du diabète ont publié conjointement, en 2012, un consensus basé sur les données publiées et l'avis d'experts (2). Cette 2^{ème} version, plus orientée vers le patient que la précédente, met l'accent sur la prise en compte des caractéristiques personnelles (âge, co-morbidités, ...) pour définir une cible thérapeutique et choisir un médicament plutôt qu'un autre. Ces recommandations ont servi de base et de ligne conductrice au présent texte.

Pratiquement toutes les directives officielles recommandent, en l'absence de contre-indications, de débiter le traitement médicamenteux par de la metformine qui est considérée comme ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Quand une monothérapie à la metformine ne suffit pas (ou plus) à atteindre les objectifs glycémiques souhaitables pour le patient, il est habituel et conseillé d'y associer un deuxième anti-diabétique oral ou injectable. Pour cette 2^{ème} étape, nous disposons d'un assez large éventail d'agents pharmacologiques possédant des mécanismes d'action spécifiques et souvent complémentaires. Chacun d'eux présente des avantages et des désavantages (brièvement résumés sur le tableau 1) qui peuvent orienter le choix en fonction des caractéristiques d'un patient particulier.

2. Médicaments oraux et injectables autres que l'insuline pouvant être associés à la metformine

2.1. Les Sulfonylurées

Les sulfonylurées (SU) agissent en se liant avec la sous-unité SUR1 du canal potassique ATP-dépendant (K_{ATP}) des cellules β -pancréatiques ce qui provoque sa fermeture et *in fine* une stimulation de la sécrétion d'insuline. Leur principal désavantage est d'induire des hypoglycémies. Les 5 molécules appartenant à cette classe thérapeutique commercialisées en Belgique ont toutes le même mécanisme d'action mais diffèrent dans leurs propriétés pharmacocinétiques. Elles sont métabolisées par le foie en métabolites actifs ou inactifs à des degrés variables et excrétées essentiellement par voie rénale à l'exception de la gliquidone qui a une excrétion biliaire. Toutes les SU se lient aux protéines plasmatiques et peuvent donc être déplacées par d'autres médicaments (coumariniques, fibrates, anti-inflammatoires non stéroïdiens, salicylates ...) avec amplification de leur action hypoglycémiant. Aux doses maximales recommandées, l'effet hypoglycémiant

des différentes SU est pratiquement identique. Certaines données suggèrent néanmoins que le glibenclamide, en raison de sa plus longue durée d'action, serait plus souvent responsable d'hypoglycémies (3). Les SU sont en règle générale bien tolérées et leurs effets indésirables, hormis l'hypoglycémie, très rares. Ils consistent essentiellement en des manifestations cutanées, une cholestase biologique et des agranulocytoses.

Bien que largement utilisées depuis plus de 50 ans, il persiste un doute quand à leur sécurité cardiovasculaire, notamment en association avec la metformine (4-5). Des données expérimentales in vitro et chez l'animal ont montré que ces molécules peuvent, en se liant à la sous unité SUR2A exprimée sur les myocytes, inhiber le canal K_{ATP} cardiaque, ce qui prévient le processus de préconditionnement ischémique considéré comme un mécanisme de défense vis à vis d'une ischémie ultérieure. Bien que diverses études observationnelles et méta-analyses suggèrent que, par comparaison à la metformine, les SU pourraient induire une légère augmentation des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques de type 2 (6), elles comportent trop de biais méthodologiques et manquent de puissance pour arriver à une conclusion définitive (7). En dehors du rapport de l'UGDP (University Group Diabetes Program) (8) dont la méthodologie était critiquable et d'un tout petit sous-groupe de l'étude UKPDS (4), aucune étude prospective randomisée n'a démontré de surmortalité cardiaque chez les patients traités par sulfonylurées (9). Par ailleurs, les différentes SU ayant une affinité variable pour le SUR2A (10), leurs effets sur les événements cardiovasculaires pourraient différer d'une molécule à l'autre (11).

Pour ce qui concerne le risque de cancer, les études observationnelles, dans leur ensemble, suggèrent qu'il serait légèrement augmenté sous SU en monothérapie ce qui cadre bien avec un rôle possible de l'insuline dans la croissance tumorale. En revanche, cet accroissement de risque disparaît quand les SU sont associés à de la metformine qui est réputée avoir un effet plutôt protecteur vis à vis du risque de cancer (12). Ces données demandent néanmoins à être confirmées car sont entachées de multiples facteurs confondants (13).

Une autre préoccupation, plus récente, à propos des SU est qu'elles pourraient accélérer la dysfonction β -sécrétoire responsable de l'aggravation inéluctable du diabète au fil du temps. Ici aussi, il existe des données in vitro en faveur de cette hypothèse (14) et l'étude ADOPT a en effet montré que l'échappement à une monothérapie orale survenait plus rapidement avec le glibenclamide qu'avec les agents insulinosensibilisateurs auxquels il était comparé (15). Il faut cependant reconnaître qu'une partie de cet effet est du au fait qu'il s'est montré nettement plus efficace pendant la 1^{ère} année de traitement et que cet effet d'échappement aux SU n'a pas été observé dans l'étude UKPDS (9).

Rappelons pour terminer que cette classe médicamenteuse est particulièrement indiquée et efficace sur le contrôle glycémique dans certains types de diabètes monogéniques rares dus à des mutations du gène HNF-1 α ou des diabètes néonataux dus à des mutations de gènes (ABCC8 et KCNJ11) codant pour les sous unités SUR1 & Kir6.2 du canal K_{ATP} .

2.2. Les Glinides

Les glinides sont des agents sécrétagogues de structure chimique distincte des SU mais stimulant la sécrétion d'insuline par un mécanisme similaire. Leur action insulinosécrétoire est plus rapide et plus courte que celle des SU ce qui permet d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie postprandiale tout en réduisant le risque d'hypoglycémies interprandiales (16). Le seul composé de cette classe médicamenteuse disponible en Belgique est le Repaglinide (Novonorm[®]). Il est métabolisé par le foie et excrété principalement par voie biliaire sous forme de métabolites inactifs. En raison même de leur rapidité d'action, ces substances doivent être prises plusieurs fois par jour juste avant les principaux repas, ce qui peut limiter la compliance. Leur tolérance est excellente et, en dehors d'accidents hypoglycémiques ou de réactions d'hypersensibilité rarissimes, aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté jusqu'à présent.

2.3. Les Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones (TZD) réduisent l'insulinorésistance périphérique et hépatique chez des patients insulinorésistants, diabétiques ou non. Elles n'ont, comme la metformine aucun effet sécrétagogue, raison pour laquelle elles ne provoquent pas d'hypoglycémies. Elles agissent en activant des récepteurs nucléaires,

appelés PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ), fortement exprimés au niveau du tissu adipeux, qui modulent l'expression d'une série de gènes impliqués dans la différenciation du tissu adipeux et la sensibilité à l'insuline. Elles modifient la taille et le nombre des adipocytes en privilégiant la multiplication de petits adipocytes, plus sensibles à l'insuline que les gros, principalement au niveau du tissu adipeux sous-cutané et modulent la production d'une série d'adipocytokines. Elles modifient le profil lipidique en réduisant les taux de triglycérides et en augmentant ceux de HDL et de LDL cholestérol (17). L'étude ADOPT (15) et d'autres études (18) suggèrent que les TZD pourraient avoir une efficacité plus durable sur le contrôle glycémique que les SU.

Leurs principaux effets secondaires consistent en une prise de poids en raison d'une action orexigène (19), un risque accru de fractures (20), et une rétention hydrosodée (21) pouvant conduire à une décompensation cardiaque chez des sujets prédisposés, ce qui contre indique leur utilisation en cas d'insuffisance cardiaque. Elles semblent augmenter le risque d'œdème maculaire (22). Les TZD pourraient avoir un effet protecteur vis à vis du cancer colorectal (23) et la pioglitazone favoriser le cancer de la vessie (24) quoique le niveau d'évidence soit faible.

Le seul composé de cette classe médicamenteuse disponible en Belgique est la pioglitazone (Actos®). Elle est métabolisée par le foie en métabolites actifs et inactifs et excrétée majoritairement par voie biliaire de sorte que sa pharmacocinétique n'est que très peu altérée par l'insuffisance rénale.

Dans une vaste étude prospective portant sur des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire avérée, l'adjonction de pioglitazone au traitement en cours s'est montrée légèrement plus efficace que le placebo à réduire un critère secondaire d'évaluation d'événements cardiovasculaires (25). Cette étude a soulevé de nombreuses polémiques en raison de l'absence de différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation primaire et d'un risque accru de décompensations cardiaques dans le groupe pioglitazone (26).

2.4. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4

Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) agissent, comme leur nom l'indique, en inhibant l'enzyme DPP-4, responsable de la dégradation du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1) en un composé inactif. De ce fait, ils augmentent les concentrations circulantes du GLP-1 actif qui stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle de glucagon de façon glucose-dépendante. Ils ne provoquent donc pas d'hypoglycémies par eux-mêmes et ont un effet neutre sur le poids. En adjonction à un traitement préalable par metformine, elles réduisent l'HbA_{1c} de 0.3 à 0.6% (27-30). Quatre molécules de cette classe thérapeutiques sont actuellement commercialisées en Belgique. En dehors d'une étude de courte durée ayant montré que, chez des patients déjà traités par de la metformine, la saxagliptine n'était pas inférieure à la sitagliptine en terme de contrôle glycémique, on ne dispose d'aucun argument pour privilégier une molécule plutôt qu'une autre (31).

Elles sont généralement bien tolérées et faciles à utiliser car ne nécessitent pas de titration. Leur dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale sauf pour la linagliptine qui est éliminée essentiellement par voie biliaire. En dehors de rares réactions d'hypersensibilité avec angio œdème, aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté jusqu'à présent (32). A noter néanmoins qu'en 2011, la FDA a publié un communiqué alertant sur la possibilité d'un risque accru de pancréatites et de cancer du pancréas chez les patients traités par sitagliptine mais ceci demande encore confirmation. Deux méta-analyses récentes ayant évalué la sécurité globale et cardiovasculaire des inhibiteurs DPP-4 apparaissent rassurantes (32-33) mais on manque clairement de recul pour évaluer leurs effets à long terme. Plusieurs vastes études prospectives visant à évaluer cette question sont en cours (TECOS, CAROLINA, SAVOR-TIMI,... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.5. Les agonistes du récepteur du GLP-1

Les agonistes du récepteur du GLP-1 reproduisent tous les effets du GLP-1 endogène: stimulation de la sécrétion d'insuline et suppression de celle de glucagon de façon glucose-dépendante, ralentissement de la vidange gastrique et réduction de l'appétit. Leurs principaux avantages sont de ne pas provoquer en eux-mêmes d'hypoglycémies, de ne pas nécessiter de titration et d'induire une perte de poids, généralement modeste (1 à 2 kg), chez la plupart des patients. Ils ont néanmoins le désavantage de devoir être

administrés en injections. Leur principal effet secondaire est la survenue de nausées et de vomissements, surtout au début de traitement. Comme pour la sitagliptine, un signal d'alerte concernant un risque accru de pancréatites et de cancer du pancréas a été publié en 2011 (34) mais attend d'être confirmé ou infirmé par une pharmacovigilance attentive. Dans l'attente de données plus claires, un antécédent de pancréatite doit être considéré comme une contre indication à un traitement incrétinomimétique. Un point qui mérite d'être mentionné à ce sujet est que la metformine semble avoir un effet protecteur sur la prolifération des cellules ductales conduisant à des lésions précancéreuses du pancréas (35).

Comme les études précliniques avaient montré que le liraglutide se lie aux récepteurs du GLP-1 présents sur les cellules C de la thyroïde en induisant leur prolifération avec augmentation du taux de calcitonine (36), la firme Novonordisk a mesuré les taux de calcitonine dans 9 études portant sur plus de 5000 patients sans détecter d'effet particulier du liraglutide (37). Cependant, dans la mesure où le récepteur du GLP-1 est exprimé sur les cellules C humaines dans environ 30% des cas, il convient de rester vigilant (38).

Les récepteurs du GLP-1 étant également exprimés au niveau du cœur et de la paroi des vaisseaux, ces substances exercent divers effets cardiovasculaires. Les effets décrits jusqu'à présent dans des modèles animaux ou in vitro sont généralement considérés comme bénéfiques (39) mais il faut bien entendu attendre les résultats des études de morbi-mortalité cardiovasculaires actuellement en cours pour savoir quelle en sera la traduction clinique (EXSCEL, LEADER, ... <http://www.clinicaltrials.gov>)

2.6. Les inhibiteurs des α -glucosidases intestinales

La seule molécule de cette classe commercialisée en Belgique est l'acarbose.

A doses thérapeutiques, l'acarbose ralentit la digestion des hydrates de carbone par inhibition compétitive des α -glucosidases intestinales ce qui a pour conséquence d'atténuer et de prolonger les excursions glycémiques post-prandiales. L'acarbose n'est pratiquement pas résorbé (<2%) de sorte que ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre digestif : ballonnement, flatulences, météorisme, douleurs abdominales et diarrhées. Ils sont d'autant plus prononcés que le régime est riche en hydrates de carbone mais peuvent être atténués par une titration prudente.

Son efficacité est modeste. Ses seules contre-indications sont les affections du tractus digestif et la grossesse. L'acarbose ne provoque pas d'hypoglycémie *per se* mais peut aggraver les hypoglycémies induites par les sulfonylurées ou l'insuline.

3. Passage à une bithérapie - Quelle molécule après la metformine ?

En l'absence de données comparatives suffisamment consistantes à propos de la mortalité globale, du risque cardiovasculaire ou de cancer ni même, pour les molécules les plus récentes, de leur sécurité à long terme (7), le choix d'ajouter, quand la metformine ne suffit plus à atteindre les objectifs glycémiques, un médicament plutôt qu'un autre est forcément subjectif. Il repose essentiellement sur leur efficacité, leur tolérance, leurs effets indésirables et leurs contre indications.

3.1. Efficacité des molécules sur le contrôle glycémique

Même si l'objectif principal de la prise en charge thérapeutique est bien de réduire la morbi-mortalité, en particulier cardiovasculaire, l'action première des agents anti-diabétiques est de contrôler l'hyperglycémie, responsable de la microangiopathie. Depuis les études DCCT pour le type 1 et UKPDS (4, 9) pour le type 2, il ne fait plus de doute qu'une amélioration du contrôle glycémique permet de réduire la survenue et/ou l'évolution des complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie). Dans ce contexte, il paraît légitime de comparer l'efficacité des différentes molécules à réduire l'HbA_{1c} chez des patients déjà traités par metformine. C'est une question difficile car l'efficacité d'un anti-diabétique dépend du taux d'HbA_{1c} initial (il sera d'autant plus efficace que l'HbA_{1c} de départ est élevée) (40) et varie avec le temps (les SU étant généralement plus rapidement efficaces que les autres classes médicamenteuses) (15).

Même la méta-analyse la plus complète (7) concernant cette question simple ne fournit pas de réponse claire car on ne dispose pas de suffisamment de comparaisons « head to head ». Elle se borne à conclure,

avec un degré d'évidence modéré, que les TZD et les SU ont une efficacité comparable et que les agonistes du récepteur du GLP-1 sont plus efficaces que les inhibiteurs de la DPP-4. Pour le reste, le degré d'évidence étant trop faible, on admet prudemment qu'elles ont une efficacité relativement similaire sur l'HbA_{1c} (7). Cependant, même ces conclusions prudentes peuvent être contestées. En effet, si on analyse les 6 études, toutes d'assez courte durée (24 semaines à 18 mois), ayant comparé les SU et les TZD (41-46), il apparaît clairement que les SU sont légèrement plus efficaces que les TZD dans les études les plus courtes (43, 44) et, inversement dans les études les plus longues (41, 42, 45, 46), aucune n'atteignant la signification statistique. La même observation peut être formulée pour les études de comparaison entre les SU et les inhibiteurs de la DPP-4 dans lesquelles l'effet des SU sur l'HbA_{1c} est plus marqué pendant la première année de traitement (27-29). Compte tenu de cette cinétique d'action des SU, il est logique d'adopter une posologie progressive en augmentant la dose sur base d'une élévation de l'HbA_{1c} et en s'assurant de l'absence d'hypoglycémies significatives ou inconfortables, comme on le fait en clinique diabétologique courante. Il est par conséquent remarquable et étrange de constater que dans la plupart des études mentionnées ci-dessus, les modalités d'introduction d'une SU sont inadaptées avec augmentation brutale de la posologie pendant les quelques premières semaines de traitement et l'absence de titration tardive.

Pour répondre à la question qui est posée (quelle molécule ajouter quand la metformine ne suffit plus ?), le NIH est en train de planifier l'étude GRADE (The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness) (www2.bsc.gwu.edu/bsc/oneproj.php?pkey=60) dont le but est de comparer l'efficacité et la durabilité d'action sur la glycémie de 4 médicaments anti-diabétiques (glimepiride, sitagliptine, liraglutide ou insuline glargine) chez des patients insuffisamment contrôlés par de la metformine en monothérapie. La durée moyenne prévue est de 4 ans et, jusqu'à présent, il n'est pas fait mention d'évaluation de la morbi-mortalité ! On ne peut qu'espérer que cela sera le cas dans le protocole définitif.

3.2. Effets autres que le contrôle glycémique

Les effets sur le profil lipidique sont généralement modestes ou neutres. La metformine a plutôt une action favorable en comparaison des SU. Seule la pioglitazone a une action nette mais équivoque; elle diminue le taux de triglycérides et augmente ceux de HDL et de LDL cholestérol (7).

Il est en revanche relativement bien établi que la prise de poids est plus importante avec les TZD qu'avec les SU, avec les SU qu'avec les autres molécules et que les agonistes injectables du récepteur du GLP-1 sont généralement associés à une perte de poids modérée (7).

3.3. Risque d'hypoglycémies

Il est clair, qu'à l'inverse des autres médicaments, les SU et les glinides sont susceptibles d'induire des hypoglycémies, parfois sévères, et ce d'autant plus que l'objectif glycémique est strict. La plupart des études récentes portant sur des comparaisons SU/inhibiteurs de la DPP-4 ont inclus des patients dont l'HbA_{1c} de départ n'était pas très élevée (~ 7.5% en moyenne) ce qui aboutit à un contrôle glycémique assez strict (HbA_{1c} ≤6.5%) pendant l'étude. Il n'est donc pas étonnant que les épisodes hypoglycémiques soient plus fréquents dans le groupe SU, surtout en début de traitement (27-29). Les études de comparaison « head to head » SU/agonistes du récepteur du GLP-1 qui se sont adressées à des patients moins bien contrôlés au départ (HbA_{1c} ~ 8.2% en moyenne) dont l'HbA_{1c} atteint 7.0 à 7.5% pendant l'étude rapportent moins d'hypoglycémies et aucun épisode sévère (47-49).

L'évitement des hypoglycémies constitue le principal argument pour privilégier les TZD ou les médicaments à effet incrétine par rapport aux SU. Il est vrai que, bien que les hypoglycémies soient nettement moins fréquentes dans le diabète de type 2 que dans le type 1, elles peuvent constituer un réel handicap, si on vise un très bon contrôle glycémique (HbA_{1c} < 6.5-7.0%) (50), chez les personnes âgées ou des personnes qui ne peuvent pas se permettre le moindre épisode hypoglycémique en raison de leur profession (chauffeurs routiers, taxi, ...). Certaines personnes peuvent, après un épisode sévère, développer une telle hantise des hypoglycémies qu'elles en arrivent à arrêter leur traitement ou à se sous-doser volontairement. Dans tous ces cas, il est évidemment préférable de privilégier les molécules qui n'induisent pas d'hypoglycémies.

3.4. Facteurs propres au patient à prendre en considération

3.5.1. Poids. La majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses malgré une déperdition calorique liée à la glycosurie. Chez ces patients, toute amélioration du contrôle glycémique conduit inévitablement à une prise de poids s'ils ne réduisent pas leurs apports alimentaires. Une perte de poids de 5 à 10% peut déjà améliorer le contrôle glycémique et les facteurs de risque cardiovasculaire de façon appréciable (51) quoique ce bénéfice ne semble pas se traduire en terme de réduction des événements cardiovasculaires (<http://www.theheart.org/article/1458351.do>). Certains médicaments anti-diabétiques à effet anorexigène peuvent être utiles pour minimiser la prise de poids, ou parfois même aider à en perdre. La question cruciale, ici, est bien entendu celle du coût car, en dehors de la metformine, il s'agit des incrétinomimétiques qui sont les plus chers. Il faut donc mettre en balance le coût du médicament et le bénéfice attendu (largement inconnu), ce qui est du ressort des autorités de santé publique. Le recours à la chirurgie bariatrique est une option possible.

3.5.2. Age. Chez les patients âgés, atteints de maladies cardiovasculaires ou d'autres co-morbidités, dont l'espérance de vie est réduite, les objectifs de glycémiques doivent être moins ambitieux que pour des patients plus jeunes (voir exposé cible thérapeutique). Les hypoglycémies sont mal tolérées et potentiellement dangereuses pouvant conduire à des chutes (avec fractures), des troubles du rythme cardiaque ou, si elles sont prolongées, entraîner des séquelles neurologiques. Il est donc impératif, dans ces conditions, de réduire le risque d'hypoglycémie en évitant, dans la mesure du possible, les médicaments susceptibles d'en induire et en maintenant l'HbA1c aux alentours de 8.0%. Ce n'est pas pour autant qu'il convient de laisser ces patients en hyperglycémie permanente car une glycosurie trop importante entraîne une fuite calorique (avec fonte musculaire), une déshydratation, des troubles électrolytiques et peut aggraver une incontinence urinaire. Un récent rapport de consensus de l'ADA sur la prise en charge du diabète chez les personnes âgées (> 65 ans) se contente d'énumérer des truismes et n'apporte aucune nouvelle données informatives sur le sujet (52).

Chez les patients plus jeunes, en bon état général avec une longue espérance de vie pour qui la prévention des complications microangiopathiques garde tout son sens, un bon contrôle glycémique reste la priorité, éventuellement au prix de quelques hypoglycémies. Chez ces patients, il serait par ailleurs sage d'éviter la prescription de médicaments dont la sécurité à long terme n'est pas établie.

3.5.3. Insuffisance rénale. Environ 20 % des patients diabétiques de type 2 présentent une altération (eGFR < 60 ml/min.1.73 m²) de la fonction rénale (53) qui, en elle même est associée à un risque accru d'hypoglycémies (54). En dehors du repaglinide, de la gliquidone, de la linagliptine et de la pioglitazone, tous les médicaments anti-diabétiques ont une élimination rénale significative. Leur dose doit donc être adaptée en cas d'altération de la fonction rénale.

3.5.4. Insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque contre indique l'utilisation de pioglitazone.

Sur base de tout ce qui précède, et en dehors des contre indications claires, il n'est pas possible de formuler des recommandations précises et on ne peut que se ranger au consensus EASD-ADA 2012 qui conclut que le choix d'adjoindre à la metformine, une SU, une TZD, un inhibiteur de la DPP-4 ou une autre molécule doit être réfléchi en fonction des caractéristiques du patient, de son mode de vie, de son degré d'implication dans sa maladie et des objectifs glycémiques souhaitables en s'efforçant de préserver une bonne qualité de vie.

Il faut également être conscient du fait que la réponse à une molécule donnée est variable d'une personne à l'autre. Le diabète de type 2 est une maladie génétiquement et phénotypiquement hétérogène. On commence à identifier des polymorphismes génétiques prédictifs de l'efficacité de certains médicaments, notamment pour la metformine et les SU mais inutilisables en pratique clinique quotidienne. On ne peut donc que procéder par « trials and errors » sans tomber dans le piège de l'inertie thérapeutique. Quand un patient ne répond pas ou échappe rapidement à un traitement, il convient d'en essayer un autre et/ou de revoir le diagnostic (possibilité d'un diabète de type 1 lent ou de diabète monogénique)

4. Passage à la trithérapie

Quelques études, pour la plupart de courte durée, ont montré qu'il est possible d'améliorer le contrôle glycémique en ajoutant un troisième médicament (le plus souvent un agoniste du récepteur du GLP-1) à une bithérapie qui n'est pas ou plus suffisamment efficace (55-58). Il s'agit alors de diabète à un stade avancé, de longue durée qui nécessiteront assez rapidement un traitement insulinique et ce d'autant plus vite que l'HbA_{1c} est élevée. En règle générale un taux d'HbA_{1c} >9.0% sous bithérapie orale maximale rend improbable l'efficacité d'une autre thérapeutique que l'insuline (59). On peut dès lors se demander, surtout si le patient est jeune, s'il ne serait pas plus logique d'entreprendre d'emblée une insulinothérapie qui sera rapidement efficace en cas de bonne adhérence au traitement. N'oublions pas qu'augmenter le nombre de médicaments accroît le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses et impacte négativement l'observance du patient. Les caractéristiques cliniques des patients plus ou moins susceptibles de bien répondre à des combinaisons particulières sont malheureusement mal définies.

5. Une approche centrée sur le patient

Inversement à l'algorithme rigide publié en 2009, le consensus ADA-EASD 2012 insiste et revient à plusieurs reprises sur l'importance d'impliquer le patient dans le processus décisionnel. Le soin centré sur le patient est défini comme « *une démarche destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté à ses préférences individuelles, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques* » ce qui est, pour le moins, assez vague. Les auteurs n'hésitent d'ailleurs pas à affirmer qu'il existe de bonnes preuves en faveur de l'efficacité de cette approche. Les articles sur lesquels ils s'appuient consistent en une dissertation théorique assez verbeuse (60) et une étude pilote (publiée en doublon) qui montre que ce concept de décision partagée n'a pas d'impact sur la compliance, le bien être ni sur le contrôle glycémique des patients (61, 62). En réalité, dans cette étude pilote, les patients ont bien été informés des effets des différents médicaments sur le poids, le contrôle glycémique, le risque d'hypoglycémie ainsi que de leur tolérance immédiate mais absolument pas de nos incertitudes concernant les bénéfices ou risques à long terme. Il n'est néanmoins pas inintéressant de relever que, face au choix qui leur était offert, 67% des patients ont décidé de poursuivre leur traitement en cours, 10% ont commencé de la metformine, 13% une SU, et 10% une TZD ou de l'exénatide (les inhibiteurs de la DPP-4 ne figuraient pas dans les options) (61, 62).

Sans tomber dans une utopie excessive, il est évident que le médecin doit prendre en compte divers paramètres et caractéristiques propres au patient pour lui proposer, sur base des preuves disponibles et de son expérience personnelle, la stratégie et les objectifs thérapeutiques qui lui paraissent les plus appropriés, ce qui ne le dispense pas de lui fournir toutes les explications et informations nécessaires.

6. Conclusions

Dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de définir une stratégie thérapeutique optimale de façon « evidence-based ». Il faut donc faire confiance au bon sens des médecins ou leur imposer des contraintes pour orienter leurs prescriptions. Il est évident que si le choix entre une SU et un inhibiteur de la DPP-4 est libre, la majorité des médecins choisira le 2^{ème} qui est d'utilisation plus simple et plus confortable, non seulement pour le patient, mais également pour le médecin. Prescrire un médicament (SU ou insuline) susceptible d'induire des hypoglycémies allonge considérablement la consultation car nécessite de longues explications et alourdit la prise en charge.

Le coût des médicaments n'a pas été abordé car, c'est le rôle des autorités de santé publique de chaque pays de se positionner sur ce sujet en fonction de ses ressources. Le rapport entre le prix (nécessairement plus élevé) d'un nouveau médicament et sa plus value en terme d'efficacité et de sécurité est évidemment difficile à établir et nécessairement subjectif.

Bibliographie

1. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of Muraglitazar on Death and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2005;294:2581-2586.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes(EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-1596 & *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
3. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007; 30:389-394
4. 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: 854-865
5. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1672-1678
6. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012; 157:601-610.
7. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 602-613. - également accessible en version complète sur internet (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55754/>)
8. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. 3. Clinical implications of UGDP results. *JAMA*. 1971; 218:1400-1410.
9. 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: 837-853
10. Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:130-138.
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011; 32:1900-1908.
12. Currie CJ, Poole CD and Gale E. A. M. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:1766-1777
13. Andersson C, Vaag A, Selmer C et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433. doi:10.1136/bmjopen-2011-000433
14. Maedler K, Carr RD, Bosco D et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:501-506
15. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2427-2443
16. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L et al. PRESERVE-β Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099
17. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. GLAI Study Investigators. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2007; 30:2458-2464
18. DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med*. 2010; 123(3 Suppl):S38-S48
19. Martin CK, Gupta AK, Smith SR et al. Effect of pioglitazone on energy intake and ghrelin in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010; 33:742-744
20. Betteridge DJ. Thiazolidinediones and fracture risk in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011; 28: 759-771
21. Guan Y, Hao C, Cha DR et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR gamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005; 11:861-866
22. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1005-1011
23. Chen SW, Tsan YT, Chen JD et al. Health Data Analysis in Taiwan Research Group. Use of Thiazolidinediones and the Risk of Colorectal Cancer in Patients With Diabetes: A nationwide, population-based, case-control study. *Diabetes Care* published ahead of print October 5, 2012, doi:10.2337/dc11-2197
24. Azoulay L, Yin H, Filion KB et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ*. 2012 May 30;344:e3645. doi: 10.1136/bmj.e3645.

25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive investigators. 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 ; 366:1279-1289.
26. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. *Lancet*. 2005 ; 366:1241-1242
27. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S et al. Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract*. 2010 ; 64:562-576.
28. Matthews DR, Dejager S, Ahren B et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:780-9.
29. 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;380:475-483.
30. Karagiannis 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.
31. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26:540-549.
32. Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14:1061-1072
33. Patil HR, Al Badarin FJ, Al Shami HA et al. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2012; 110:826-833.
34. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141:150-156.
35. Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model. *Diabetes*. 2012;61:1250-1262.
36. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology*. 2010;151:1473-86.
37. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:853-860.
38. Gier B, Butler PC, Lai CK et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:121-131.
39. Ussher JR and Drucker DJ. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 187-215
40. DeFronzo RA, Stonehouse AH, Han J et al. Relationship of baseline HbA1c and efficacy of current glucose-lowering therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Med*. 2010; 27:309-317.
41. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin versus glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005; 25:637-645.
42. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006; 24:2047-2055.
43. Umpierrez G, Issa M, Vlahjic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22:751-759.
44. Garber A, Klein E, Bruce S et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8:156-163.
45. Home PD, Jones NP, Pocock SJ et al. RECORD Study Group. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med*. 2007; 24:626-634.
46. Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G et al. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; 116:6-13.
47. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009; 32:84-90.

48. 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: 2270-2278
49. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. Exenatide versus glibenclamide in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010; 12:233-240.
50. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011; 364:818-828.
51. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al. Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:1481-1486.
52. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* published ahead of print October 25, 2012, doi:10.2337/dc12-1801
53. de Boer IH, Rue TC, Hall YN et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011; 305:2532-2539.
54. Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4:1121-1127.
55. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28:1083-1091.
56. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52:2046-2055.
57. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32:1224-1230.
58. Roberts VL, Stewart J, Issa M et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27:1535-1547
59. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006; 29:554-559.
60. Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia*. 2008; 51:921-925.
61. Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2009; 169:1560-1568.
62. Shah ND, Mullan RJ, Breslin M et al. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care*. 2010;48 (6 Suppl): S153-S158.

Abréviations

ADA	American Diabetes Association
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GLP1	Glucagon-Like Peptide 1
GRADE	The Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness
K _{ATP}	Canal K-ATP dépendant
Kir6.2	Sous unité du canal K-ATP dépendant
NIH	National Institutes of Health
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ
SU	Sulfonylurées
SUR1	Sulfonylurea Receptor 1
SUR2	Sulfonylurea Receptor 2
TZD	Thiazolidinediones
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

Tableau 1. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles (d'après la référence 2)

Classe	Mécanisme d'action	Avantages	Désavantages	Coût
Biguanides (Metformine)	Activation de l'AMP-kinase ↓ Production hépatique de glucose	Longue expérience Pas d'hypoglycémie Pas de prise de poids ↓ Événements CV (UKPDS) ?	Intolérance digestive Déficience en B ₁₂ Acidose lactique (rare) Contre-indications (insuffisance rénale et conditions favorisant une hyperlactatémie)	
Sulfonylurées	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ Sécrétion d'insuline	Longue expérience ↓ Complications microvasculaires (UKPDS)	Hypoglycémie Prise de poids Action moins durable ? ↓ Préconditionnement ischémique ?	
Meglitinides (Repaglinide)	Fermeture du canal K _{ATP} des cellules β ↑ Sécrétion d'insuline	↓ Hyperglycémie postprandiale	Hypoglycémie Prise de poids Action moins durable ? ↓ Préconditionnement ischémique ?	
Thiazolidinediones (Pioglitazone)	Activation des PPAR-γ ↑ Insulinosensibilité hépatique et périphérique	Pas d'hypoglycémie Action plus durable que les SU ↓ Triglycérides, ↑ HDL-cholestérol ↓ Événements CV ?	Prise de poids Oedèmes, décompensation cardiaque Fractures ↑ Risque de cancer vésical ?	
Inhibiteurs de la DPP-4	Inhibition de la DPP-4 ↑ Taux de GLP-1	Pas d'hypoglycémie Pas de prise de poids Pas de nécessité de titration	↑ Risque de pancréatite ? Urticaire, angio œdèmes	
Agonistes du récepteur du GLP-1	Activation du récepteur du GLP-1 ↑ Insuline, ↓ glucagon Ralentissement vidange gastrique ↑ Satiété	Perte de poids Pas d'hypoglycémie	Nausées - vomissements ↑ Risque de pancréatite ? ↑ Cancers médullaires de la thyroïde ? Injectables	
Inhibiteurs des α-glucosidases (Acarbose)	Inhibition des α-glucosidases Ralentit l'absorption intestinale des hydrates de carbone	Pas d'hypoglycémie Pas d'effet systémique ↓ Hyperglycémie postprandiale ↓ Événements CV ?	Intolérance digestive Prises multiples Efficacité modeste sur l'HbA1c	

Behandeling van type 2-diabetes:
Als metformine alleen niet meer volstaat
Insulines



Prise en charge du diabète du type 2 :
Quand la metformine seule ne suffit plus
Insulines

Commentaar van de deskundige/Commentaires de l'expert:
Dr. Frank Nobels

ALS METFORMINE NIET MEER ALLEEN VOLSTAAT.

**WAT ZIJN DE INDICATIES VOOR HET TOEVOEGEN VAN INSULINES EN MET
WELKE INSULINE MOET ER WORDEN GESTART?**

Dr. Frank Nobels

Afdeling Endocrinologie-Diabetologie
Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst-Asse-Ninove

ALS METFORMINE NIET MEER ALLEEN VOLSTAAT, WAT ZIJN DAN DE INDICATIES VOOR HET TOEVOEGEN VAN INSULINES EN MET WELKE INSULINE MOET ER WORDEN GESTART?

Dr. Frank Nobels, endocrino-diabetoloog, Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst-Asse-Ninove

Een goede glycemieregeling vormt een essentieel onderdeel van de behandeling van type 2 diabetes. Het is het belangrijkste wapen in de strijd tegen de microvasculaire complicaties, die de levenskwaliteit van diabetespatiënten danig kunnen verstoren (visusverlies, nierfunctieachteruitgang, neuropatische pijnen in de benen, voetwonden, erectiestoornissen). Daarnaast draagt een goede glycemieregeling, mits op tijd ingesteld, bij tot het vermijden van de macrovasculaire complicaties (ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire problemen, perifere vaatlijden), die zowel de levenskwaliteit als de levensduur verminderen.

Het is evenwel niet eenvoudig om een goede glycemieregeling te bereiken, zeker niet bij langere diabetesduur. De werking van de insuline producerende beta-cellen gaat immers progressief achteruit bij type 2 diabetes. Vandaar dat de orale antidiabetica stapsgewijs moeten opgedreven worden, en dat bij de meerderheid van de patiënten na enkele jaren ook insulinetherapie nodig is.

Meteen insuline bij diagnose?

Doorgaans zal, na het instellen van levensstijlmaatregelen, als eerste medicamenteuze stap een oraal antidiabeticum worden gestart.

Bij patiënten die zich presenteren met duidelijke hyperglycemische symptomen en/of een sterk verhoogde glycemie (≥ 300 mg/dl) of HbA1c ($\geq 10.0\%$) hebben, dient echter sterk overwogen te worden om onmiddellijk insuline op te starten. Dit is mandatoir bij verdenking op type 1 diabetes, namelijk bij belangrijke spontane vermagering (ongeacht het initiële gewicht), een korte geschiedenis van hevige symptomen (polyurie, polydipsie) en zeker bij ketonuria (een teken van insulinedeficientie). De patiënt dient dan dringend verwezen te worden voor specialistisch onderzoek. Hoewel de piekincidentie van type 1 diabetes rond de puberteit ligt presenteren ongeveer 25% van de patiënten zich na de leeftijd van 35 j. Wanneer de patiënt geen type 1 diabetes blijkt te hebben kan, eens de symptomen verdwenen zijn, en de glycemie met insuline onder controle is, geprobeerd worden om de insuline af te bouwen en over te schakelen naar orale antidiabetica, zo nodig in combinatie met een eenvoudiger insulineschema.

Bij patiënten met een klinische presentatie van type 2 diabetes, maar die mager zijn, moet gedacht worden aan de mogelijkheid van 'latent autoimmune diabetes in adults (LADA)', een traag progressieve vorm van type 1 diabetes. Deze personen, kunnen initieel behandeld worden met orale antidiabetica, maar evolueren sneller naar insulinenood, met vaak behoefte aan complexere schema's. LADA kan onderscheiden worden van type 2 diabetes door het aantonen in serum van anti-GAD65, een antilichaam tegen componenten van de beta-cellen. Het is niet uitgemaakt wat de beste behandelingsstrategie is bij LADA. Het zou kunnen dat vroegtijdig gebruik van insuline de progressie van de ziekte kan afremmen, maar hierover werden nog geen goede studies opgezet. Doorgaans behandeld men deze patiënten met orale antidiabetica, met het besef dat overschakeling naar insuline sneller nodig kan zijn.

Vermits veel orale antidiabetica (o.a. metformine) gecontraïndiceerd zijn bij ernstige nierinsufficiëntie, zal insuline in deze groep vroeger ingeschakeld worden. Insuline wordt renaal geklaard, dus doorgaans zijn lagere dosissen nodig en moet men rekening houden met een langer werkingsprofiel. Patiënten met nierinsufficiëntie hebben om velerlei redenen een verhoogd risico op hypoglycemie, en zijn erg kwetsbaar voor de gevolgen ervan. Een voorzichtige aanpak verdient dus aanbeveling.

Jonge vrouwen met type 2 diabetes dienen bij zwangerschapswens en tijdens de zwangerschap behandeld te worden met insuline.

Ten laatste zal insuline soms tijdelijk nodig zijn bij glycemieontregeling bij acute ernstige ziekte of bij gebruik van corticoïden.

Insuline na metformine?

Er is brede consensus dat metformine, indien niet gecontraïndiceerd en indien verdragen, het product van eerste keuze is bij type 2 diabetes. Als men met monotherapie met metformine het HbA1c doel niet kan bereiken /handhaven, kan men als volgende stap een tweede oraal middel, een GLP-1 receptor agonist, of insuline toevoegen. Gemiddeld geeft elk tweede middel een verdere absolute reductie van HbA1c van $\pm 1\%$ [1]. Het effect kan erg verschillen van patiënt tot patiënt en is doorgaans groter naarmate de uitgangswaarde van HbA1c hoger ligt. Met insuline kan men vanzelfsprekend het grootste effect verkrijgen, omdat de dosis kan opgetitreerd worden en omdat het insulineschema zo nodig kan geïntensifieerd worden.

Er is echter slechts één kwalitatief goede studie beschikbaar bij patiënten met onvoldoende glycemiecontrole (HbA1c > 7%) onder monotherapie met metformine, waarbij opstarten van insuline vergeleken wordt met toevoegen van een tweede oraal antidiabeticum. Hierbij werd de combinatie van metformine met sitagliptine vergeleken met de combinatie van metformine met SC glargine 1x/d (opgetitreerd op basis van de nuchtere glycemie) [2]. Na 24 weken daalde de HbA1c van een gemiddelde uitgangswaarde van 8.5% naar 6.8% (-1.7%) met glargine en naar 7.4% (-1.1%) met sitagliptine. Met glargine zag men meer hypoglycemie (4.2 per patiënt per jaar versus 0.5 per patiënt per jaar met sitagliptine) en een gewichtstoename van 0.44 kg (versus een daling van 1.08 kg met sitagliptine, dus een verschil van 1.5 kg). Net zoals bij de meeste studies waren er geen gegevens over levenskwaliteit en was er geen bevraging van de voorkeur van de patiënt.

Insuline is dus een goede optie als tweede stap na metformine, zeker als de HbA1c relatief hoog ligt (vb. $\geq 9\%$), waardoor de kans op goed resultaat van toevoegen van een oraal middel beperkt is. In de klinische praktijk merken we echter dat patiënten doorgaans erg terughoudend zijn om insulinetherapie op te starten. Bezorgdheid over het ongemak van inspuiten, over verlies aan vrijheid, hypoglycemie, gewichtstoename en het psychologisch associëren van insulinetherapie met een verslechtering van de gezondheid zijn factoren die bijdragen aan deze terughoudendheid. Daarom wordt insulinetherapie meestal uitgesteld tot een derde lijnsbehandeling, dus pas gestart na het falen van combinatietherapie met twee orale antidiabetica. Deze houding wordt ook ondersteund door de meeste wetenschappelijke richtlijnen.

Sommige studies hebben een gunstig effect aangetoond van drievoudige therapie zonder insuline, m.a.w. het toevoegen van een derde oraal antidiabeticum als een combinatie met twee orale middelen onvoldoende effectief is (het gebruik van GLP-1 agonisten laat ik hier buitenbeschouwing) [3,4]. Insuline geeft echter in dit stadium het meest krachtig effect. Men vermijdt best drievoudige therapie zonder insuline als de mate van hyperglykemie een voldoende effect van toevoegen van een derde oraal middel onwaarschijnlijk maakt (bvb. bij HbA1c $\geq 9,5\%$) [3]. Als drievoudige combinatietherapie exclusief insuline wordt geprobeerd, moet de patiënt zorgvuldig worden opgevolgd, en mag men niet talmen om alsnog naar insuline over te schakelen als het effect onvoldoende is. Men moet immers vermijden dat de patiënt te lang met hoge glycemie blijft rondlopen.

Welk opstartschema?

Patiënten met type 2 diabetes behouden klassiek enige eigen insulinesecretie, waardoor de complexe intensieve insulinestrategieën, die men gebruikt bij type 1 diabetes, niet nodig zijn, zeker wanneer de orale antidiabetica geheel of gedeeltelijk worden verdergezet.

Er is discussie over welk insulineschema het meest effectief is voor het verbeteren van glucosecontrole en voorkomen van complicaties. De toevoeging van traagwerkende insuline (zogenaamde basale insuline) zal vooral een betere nuchtere glycemie geven, het geven van snelwerkende insuline voor de maaltijden (zogenaamde prandiale insuline) zal de postprandiale glucose excursies doen afnemen. Patiënten die zowel prandiale als basale insuline nodig hebben kunnen die ofwel afzonderlijk inspuiten, ofwel een voorgemengd insulinepreparaat (zogenaamde bifasische insuline) geven.

Welk schema best initieel gebruikt wordt werd bestudeerd in een aantal gerandomiseerde studies. Uit deze studies blijkt dat elke manier voor- en nadelen heeft [5]. Dit kan mooi geïllustreerd worden met de Treat to Target in Type 2 Diabetes (4-T) studie [6]. In deze 3 jaar lopende trial werden 708 patiënten met type 2 diabetes met $HbA1c \geq 7\%$ onder metformine en een sulfonylureum gerandomiseerd tussen basale insuline (detemir, 1 of 2 maal per dag), voorgemengde bifasische insuline (met aspart als snelwerkende component, 2 maal per dag), en prandiale insuline (aspart, 3 maal per dag). Er was gemiddeld over de 3 jaar geen verschil in mediane HbA1C tussen de drie groepen (6.9, 7.1 en 6.8%, respectievelijk). In het protocol werd vanaf het 2^{de} jaar toegelaten om een tweede type insuline op te starten om de glycemiedoelstelling te realiseren. Dit was bij ongeveer $\frac{3}{4}$ van de patiënten nodig, het vaakst in de basale groep (bij 82, 68, 74%, respectievelijk). Patiënten in de basale groep bereikten iets trager het HbA1c streefdoel dan de andere patiënten, maar hadden een beperktere gewichtstoename (3.6, 5.7, 6.4 kg, respectievelijk) en veel minder hypoglycemie (aantal episodes per patiënt per jaar 1.7, 3.0, 5.7, respectievelijk). Dus voor elk schema valt wat te zeggen, maar het eenvoudige basale schema doet het zeker niet slecht.

Met welk van de insulineschema's men best lange termijn complicaties voorkomt is niet gekend. In de HEART2D trial vergeleek men cardiovasculaire eindpunten bij 1115 type 2 diabetespatiënten na doorgemaakt acuut myocardinfarct [7]. Ze werden gerandomiseerd tussen prandiale insuline (lispro 3 maal per dag) en basale insuline (NPH 2 maal of glargine 1 maal per dag). De studie toonde na 2.7 jaar opvolging geen verschil in HbA1c tussen de prandiale en basale groepen (7.7 versus 7.8 %) en geen verschil in de tijd tot een volgend cardiovasculair eindpunt (cardiovasculaire sterfte, niet fataal MI, niet fataal CVA, coronaire revascularisatie, of hospitalisatie voor een acuut coronair syndroom). Er zijn geen studies beschikbaar met microvasculaire eindpunten.

Praktisch

In afwezigheid van een duidelijk bewijs van superioriteit van één manier van opstarten van insuline versus een andere opteert men doorgaans om pragmatische redenen voor het eenvoudig schema met één injectie basale insuline, toegevoegd aan de orale antidiabetica. Hiermee wil men de nuchtere glycemie onder controle brengen ("fix fasting first"), om zo de orale antidiabetica overdag verder hun werk te laten doen. Dit schema geeft, wanneer deskundig uitgevoerd, goede resultaten en heeft verschillende praktische voordelen. Het is comfortabel voor de patiënt, die slechts één keer moet spuiten, dit op afstand van de maaltijd mag doen (dus op momenten dat de privacy er niet door gestoord wordt), en die met beperkte glycemie zelfcontrole toekomt. Bij patiënten die dit niet meteen zelf kunnen kan makkelijk een thuisverpleegkundige ingeschakeld worden. Men kan zich voorstellen dat men een patiënt sneller van een dergelijk eenvoudig schema zal kunnen overtuigen dan van een complexer insulineschema. Dit schema kan gemakkelijk opgestart worden in de eerste lijn. De huisarts moet niet van nul beginnen, maar kan voortbouwen op de bestaande therapie met orale antidiabetica. Het optitreeschema is eenvoudig. Men begint bvb. met 0.1 E basale insuline per kg lichaamsgewicht, en baseert zich bvb. op 3 nuchtere glycemiemetingen per week om de dosis wekelijks op te drijven in stappen van 2 tot 4 E (op voorwaarde dat er geen nachtelijke hypoglycemie optreedt) tot men een goede nuchtere waarde bereikt. Men moet er mee rekening houden dat bij patiënten met uitgesproken insulineresistentie soms zeer hoge insulinedosissen nodig zijn.

Men zal met dit schema, waarin geen snelwerkende insuline voor de maaltijden wordt toegediend, doorgaans te hoge postprandiale glycemiewaarden houden. Daarom moet men om een goede HbA1c bereiken, de nuchtere glycemie voldoende laag instellen, m.a.w. de basale insuline voldoende opdrijven. Om de HbA1c lager dan 7,5% te krijgen, moet gestreefd worden naar een nuchtere

glycemie lager dan 125 mg/dl en voor een HbA1c lager dan 7,0% naar een nuchtere glycemie lager dan 100 mg/dl [8]. Bij deze streefwaarden neemt de kans op nachtelijke hypoglycemie vanzelfsprekend significant toe. Het optitreren gebeurt in de praktijk (buiten klinische studies) vaak niet goed uit angst voor nachtelijke hypoglycemie.

Het is evident dat om deze insuline opstart goed te laten verlopen de patiënt en/of zijn naasten de nodige educatie moeten krijgen. Hierbij zijn uitleg over glycemie zelfcontrole, insuline injectietechniek, insuline bewaring, herkennen/voorkomen/behandelen van hypoglycemie, en hoe reageren bij ziekte essentieel. De patiënt moet ook begeleid worden bij de dosistitratie en bij het leren inbouwen van de insulinebehandeling in zijn/haar dagelijks leven. Inschakelen van een diabeteseducator verdient aanbeveling. Het zorgtraject diabetes biedt daartoe een goede mogelijkheid.

Welke trage insuline ?

Meestal gebruikt men bij dit basaal insulineschema NPH insuline bij bedtijd. Het tijdstip van toediening hangt evident af van het glycemieprofiel van de patiënt (sommige patiënten hebben eerder een injectie in de voormiddag nodig). NPH insuline heeft geen vlak werkingsprofiel, mengt moeilijk en geeft zelfs bij goed mengen een grote variatie in opnamesnelheid [9]. De insuline moet zorgvuldig gemengd worden door de spuit of pen minstens 10 keer te kantelen (bij het NPH preparaat Insuman basal® werden kogeltjes in de cartouche voorzin om het mengen te bevorderen). Gezien de variabele opname wordt NPH insuline nagenoeg niet meer gebruikt bij type 1 diabetespatiënten, die geen endogene insulinesecretie meer hebben. Bij patiënten met type 2 diabetes kan de endogene insulinesecretie de variatie in de werking van de NPH insuline nog enigszins opvangen.

De trage insuline analogen glargine en detemir vormen een alternatief [10,11]. Door hun vlakkere werkingsprofiel, het feit dat ze niet hoeven gemengd te worden, en hun voorspelbaarder opname in het bloed geven ze minder nachtelijke hypoglycemie. Er is mogelijk iets minder gewichtstoename met detemir. Glargine biedt als bijkomend voordeel dat het om het even wanneer kan ingespoten worden, wat makkelijker kan zijn voor toediening door een familielid of thuisverpleegkundige. Beide insulines zijn duurder dan NPH. Doorgaans is er bij gebruik van detemir een iets hogere dosering nodig. Er is enige ongerustheid geweest over een hoger risico op kanker bij gebruik van glargine. Glargine heeft een hogere affiniteit voor de IGF-1 receptor dan humane insuline, wat ongunstig zou kunnen zijn voor het risico op kanker. Glargine is echter een prodrug en komt zelf nauwelijks in de circulatie. De circulerende werkzame metabolieten hebben veel lagere affiniteit voor de IGF-1 receptor dan glargine, zelfs lager dan humane insuline [11]. De recente Origin trial waarbij meer dan 6000 patiënten gedurende 6 jaar behandeld werden met glargine is geruststellend [12].

Hoe voortbouwen ?

Wanneer met dit eenvoudige schema van één injectie in combinatie met orale bloedglucose verlagende middelen de HbA1c onvoldoende onder controle komt, moet naar een complexer insulineschema worden overgeschakeld, waarbij ook prandiale insuline aan de behandeling moet toegevoegd worden. Dit kan men door hetzij over te schakelen naar bifasische menginsulines, hetzij naar een basaal-bolussysteem. Een basaal bolussysteem bidet meer flexibiliteit en laat makkelijker toe om bij zeer insulineresistente patiënten hoge dosissen te geven. Bifasische menginsulines geven minder flexibiliteit, maar laten toe om het aantal injecties te beperken. Individualisering is hier erg belangrijk, rekening houdend met de mogelijkheden en wensen van de patiënt.

Wat met de orale antidiabetica?

In het schema met basale insuline is het de bedoeling om metformine en insuline secretagoog door te geven om de glycemie overdag onder controle te houden. Doorgeven van metformine geeft ook minder gewichtstoename [13]. Zodra een prandiale insuline wordt opgestart is het logisch om de secretagoog te stoppen. TZDs worden best gestopt bij opstarten van insuline om vochtretentie en excessieve gewichtstoename te voorkomen. Bij zeldzame patiënten met extreme insuline resistentie

kunnen TZD's wel zinvol zijn om de grote insuline behoeften te verminderen en de glycemie onder controle te krijgen (deze indicatie wordt niet terugbetaald in België) [14]. Preliminare gegevens suggereren dat combinatie van insuline met de nieuwe incretine gebaseerde behandelingen in sommige gevallen nuttig zou kunnen zijn [15]. De kosten van dergelijke combinatieregimes zullen echter zorgvuldig overwogen moeten worden.

Referenties

1. Bennett W, Maruthur N, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602 – 613.
2. Aschner P, Chan J, Owens D, et al. 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: 2262–69.
3. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554 – 559.
4. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glibenclamide alone or on glibenclamide and metformin. *Diab Ob Metab* 2007;9:733–745.
5. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
6. Holman R, Farmer A, Davies M, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
7. Raz I, Wilson P, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381.
8. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389–396.
9. Jehle P, Micheler C, Jehle D, et al. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-7.
10. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:1-248.
11. Gale E. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012; 345:e4611.
12. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New Engl J Med* 2012;367:319-28.
13. Hemmingsen B, Christensen 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.
14. Strowig S, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633 – 641.
15. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167 – 177

Behandeling van prediabetes

Prediabetes: definitie en evolutie op lange termijn



Prise en charge du prédiabète

Prédiabète : définition et évolution à long terme

Commentaar van de deskundige/Commentaires de l'expert:
Prof. Dr. Christophe De Block

Prediabetes: what's in a name?

Christophe De Block, MD PhD
Antwerp University Hospital, department of Endocrinology-Diabetology & Metabolism

Definition:

Type 2 diabetes is preceded by a lengthy asymptomatic stage, termed prediabetes, which is characterized by mild hyperglycemia, insulin resistance, and early decrements in insulin secretory capacity (1-3).

The most common definition of prediabetes refers to impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG).

Who is at risk:

Scening for diabetes is recommended by the American Diabetes Association (ADA) at age 45 years or even earlier in patients with risk factors (Table 1) (4,5).

Table 1. American Diabetes Association Recommendations for the Screening of Asymptomatic Persons for Diabetes.*

Screen beginning at 45 yr of age, at least every 3 yr

Screen at any age and more frequently if the body-mass index is 25 or more and if the person has at least one additional risk factor:

Family history of diabetes (first-degree relative)

High-risk race (e.g., black, Native American, Asian, and Pacific Islander) or ethnic group (Hispanic)

Glycated hemoglobin level of 5.7% or more or impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance on previous testing

History of gestational diabetes or delivery of a baby weighing more than 9 lb (4.1 kg)

The polycystic ovary syndrome

Hypertension (blood pressure \geq 140/90 mm Hg; or therapy for hypertension)

HDL cholesterol level of less than 35 mg per deciliter (0.91 mmol per liter), triglyceride level of more than 250 mg per deciliter (2.8 mmol per liter), or both

History of cardiovascular disease

Physical inactivity

Other clinical conditions associated with insulin resistance (e.g., severe obesity and acanthosis nigricans)

* Data are adapted from the American Diabetes Association.⁷ HDL denotes high-density lipoprotein.

The Table above shows groups at risk. I briefly focus on 3 categories of high-risk individuals:

- 1) patients who are overweight (BMI \geq 25 kg/m²) or obese are more prone to develop T2DM. A curvilinear relationship between BMI and the risk of type 2 diabetes has been observed (Nurses Health+Health Professionals study) (6-8). In the Nurses' Health Study the lowest risk was associated with a BMI below 22 kg/m² (slightly lower than in men from the Health Professionals Study); at a BMI greater than 35 kg/m², the relative risk for diabetes adjusted for age increased to 61. The risk may be increased further by a sedentary lifestyle or decreased by exercise (9). In addition to BMI, the distribution of body fat is an important determinant of diabetes risk. Diabetes incidence increases significantly across tertiles of baseline waist circumference, and excess visceral fat mass (10). In adults participating in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, individuals with high waist circumference values (men

>102 cm, women >88 cm) were more likely to have diabetes, hypertension, and dyslipidemia compared with those who had normal waist circumference values (11). Indeed, obesity contributes to dyslipidaemia, hypertension and cardiovascular disease (CVD) (12). Early identification and treatment of patients at risk for developing type 2 diabetes and CVD is therefore of paramount importance. Indeed, the DECODE study clearly showed that impaired glucose tolerance (IGT) already increased the risk for CVD mortality (13). Correspondingly, the health consequences and associated costs of both obesity and diabetes provide major incentives to reverse this continuing diabetes epidemic.

- 2) women with gestational diabetes, a condition affecting 3-5% of pregnant women, have a 7.4-fold increased risk of developing type 2 diabetes within the next 5-8 years compared with those who had a normoglycaemic pregnancy (RR 7.43, 95% CI 4.79–11.51), according to a recent meta-analysis (14). Therefore, increased awareness of the magnitude and timing of the risk of type 2 diabetes after gestational diabetes among patients and clinicians could provide an opportunity to test and use dietary, lifestyle, and pharmacological interventions that might prevent or delay the onset of type 2 diabetes in affected women.
- 3) patients with a history of cardiovascular disease are also at increased risk of diabetes. Norhammar et al. ascertained the prevalence of undetected glucose abnormalities in patients without diagnosed diabetes but with myocardial infarction (15). They observed that 35-40% had IGT, and 25-30% had previously undiagnosed diabetes mellitus. Thus, previously undiagnosed glucose abnormalities are common in patients with acute myocardial infarction (AMI). Wallander et al. evaluated the use of an OGTT to classify glucose status after an AMI (16). At discharge, 34, 31, and 34% were classified as having normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance (IGT), or type 2 diabetes, respectively, and 93% of all patients with type 2 diabetes were still classified with type 2 diabetes or IGT after 12 months. The authors conclude that the outcome of an OGTT performed in AMI patients at hospital discharge reliably informs on long-term glucometabolic state.

Risk scores:

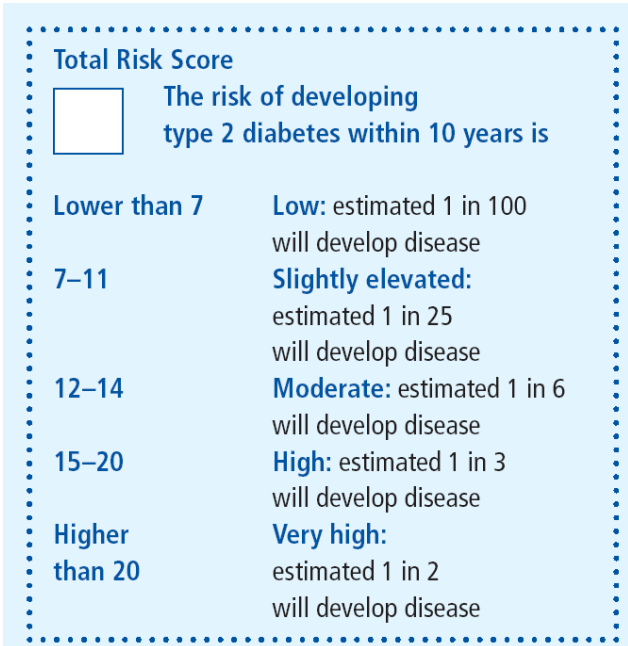
Well-established risk factors for diabetes, such as age, ethnicity, adiposity, and physical inactivity can be used to construct risk tools that can identify those at high risk. Indeed, blood glucose levels are not the only way to define diabetes risk. Performing an OGTT at population level is not feasible. Several tools or scores, most comprising risk factors not requiring invasive testing, have been developed in recent years (1,17). However, others also include variables such as blood pressure and triglyceride levels that can only be ascertained through medical screening and are therefore confined for use within specific health care settings. These scores can be used either as a noninvasive screening tool to identify high-risk individuals requiring blood glucose measurements or as a means of using all relevant data for improving risk stratification beyond that which can be achieved with a blood glucose determination alone.

The Finnish diabetes risk score (FINDRISC) (18) is probably the most widely used and tested of these tools (see Figure 1). Developed from prospective population-based data in Finland, it uses information on age, sex, body mass index (BMI), waist circumference (WC), physical activity, diet, use of antihypertensive drugs, history of high blood glucose level, and a family history of diabetes to estimate the absolute risk of developing diabetes over 10 years. When assessed in various populations other than the one in which the tool was developed, it has a sensitivity of 66% to 82% and a specificity of 43% to 69% for diabetes (19). It has also been shown to be a reasonable prediction tool for CVD (20,21). Most other noninvasive scores include similar risk factors to those included in FINDRISC. However, one

important consideration for using diabetes risk scores is its generalizability and applicability when used in a population differing from that in which it was developed.

FINDRISC scoring	
Age	
<45 years	0
45–54 years	2
55–64 years	3
>64 years	4
BMI	
≤25 kg/m ²	0
>25–30 kg/m ²	1
>30 kg/m ²	3
Waist circumference	
Men, <94 cm; women, <80 cm	0
Men, 94 to <102 cm; women, 80 to <88 cm	3
Men, ≥102 cm; women, ≥ 88 cm	4
History of antihypertensive drug treatment	
No	0
Yes	2
Previously measured high blood glucose	
No	0
Yes	5
Consumption of vegetables, fruits, or berries	
Every day	0
Less often than once a day	1
Physical activity	
≥30 min/day	0
<30 min/day	2
Family history of diabetes	
No	0
Yes, second degree: grandparent, aunt, uncle, first cousin	3
Yes, first degree: parent, brother, sister, own child	5

The interpretation of the FINDRISC score is shown in Fig 2.



These risk scores typically have sensitivities and specificities around 75% to 80%, depending on the cutoff value used to define increased risk. The percentage of the population identified as being at high risk based on risk tool assessment entirely depends on the cut-point used. The setting of the cut-point is influenced by many factors, including sensitivity, specificity, and positive predictive value (PPV). Equally important from a public health and health system perspective is, the proportion of the population identified and the feasibility and cost of a screening and intervention program. Consequently, most commonly the risk score cut-point is set in order to identify approximately 15% of the target population as being at high risk.

Most guidelines recommend that those found to be at high risk based on a score should undergo blood glucose testing for definitive risk stratification. Combining risk score and blood glucose testing maximizes the predictive value. In recent analyses of the longitudinal population-based Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) (22) study, it was shown that after stratification with the noninvasive the Australian Diabetes Risk Score (AUSDRISK) tool and then measuring fasting blood glucose level in those at high risk, recalculating risk with a new tool that incorporated FPG as well as other noninvasive risk factors was superior to using FPG alone. These benefits were seen not only in the predictive performance of the approach but also in relation to the costs of screening and the costs of diabetes prevention.

In clinical practice, a two-stage process could be efficient. Diabetes prediction models with non-invasive variables such as age, sex, body-mass index (BMI), blood pressure, diabetes family history, and lifestyle information allow a first assessment of diabetes risk with little effort and cost. Laboratory measures, particularly glucose values, can improve results of non-invasive models. Thus, for patients with an increased risk at first assessment, models consisting of routinely obtained blood measures can be applied for more precise risk estimation.

Diagnosis:

Before addressing the issue of how to diagnose prediabetes, it is necessary to consider the somewhat philosophic question of whether diagnosis is the appropriate term (17). The term diagnosis has typically been reserved for categorization or identification of individuals with a distinct disease. Nevertheless, prediabetes is considered to be a risk state, rather than a disease, and therefore, the term diagnosis is somewhat inappropriate. Diagnosis of disease often requires tests for confirmation of the diagnosis, but this recommendation is not made for assessing risk.

The most common definition of prediabetes refers to impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose (IFG). IGT and IFG were conceived to define categories of glycemia associated with an increased risk of developing diabetes.

In the last years, there has been a series of modifications in the blood glucose levels considered to be diagnostic of diabetes. Much debate has focused on the relative merits of impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT) as predictors of both diabetes and cardiovascular disease (CVD).

Impaired glucose tolerance (IGT) and/or impaired fasting glycemia (IFG):

The only recognized at-risk category for diabetes before 1997 was impaired glucose tolerance (IGT), as identified on the basis of a 2-h plasma glucose level of 140 to 199 mg/dl during an OGTT. With the revised 1997 criteria, a corresponding state was identified on the basis of the fasting plasma glucose level: impaired fasting glucose. Although the original criterion for this diagnosis was a fasting glucose level of 110 to 125 mg per deciliter, this

criterion was later lowered by the ADA (but not by the WHO) to 100 to 125 mg/dl (IFG) to increase sensitivity (with an acceptable drop in specificity) for persons with an increased diabetes risk.

Table 3. Major Diagnostic Criteria for Diabetes and Prediabetic or At-Risk States.*

Measure	American Diabetes Association		World Health Organization	
	Diabetes	Prediabetes	Diabetes	Impaired Glucose Regulation
Fasting plasma glucose	≥126 mg/dl	100–125 mg/dl (IFG)	≥126 mg/dl	110–125 mg/dl (IFG)
2-Hr plasma glucose (during an OGTT with a loading dose of 75 g)	≥200 mg/dl	140–199 mg/dl (IGT)	≥200 mg/dl	140–199 mg/dl (IGT)
Casual (or random) plasma glucose (in a patient with classic hyperglycemic symptoms)	≥200 mg/dl		≥200 mg/dl	
Glycated hemoglobin	≥6.5%	5.7–6.4%	≥6.5%	

* Data are adapted from the American Diabetes Association,^{7,18} Alberti and Zimmet,¹² and the World Health Organization.¹⁹ All listed plasma glucose levels are based on venous sampling. All tests (except for casual plasma glucose in a symptomatic patient) should be repeated and confirmed on a separate day. (The American Diabetes Association allows for glycated hemoglobin testing to be paired with fasting plasma glucose testing on the same day. If the values for both tests are in the diabetic range, the diagnosis is confirmed.) To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. IFG denotes impaired fasting glucose, IGT impaired glucose tolerance, and OGTT oral glucose-tolerance test.

What is the origin and validity of the diagnostic cut points for IFG (110–125 mg/dL or 100–125 mg/dL) and IGT (140–199 mg/dL)?

The upper limits are straightforward because they are the diagnostic cut points for diabetes. The diabetes diagnostic cut points are threshold values for the risk of developing retinopathy. Although there are obvious potential advantages of using CVD outcomes rather than retinopathy to set the diabetes diagnostic cut points, this practice has proved to be impractical. First, the continuous nature of the relationship of glucose level with CVD (as opposed to the threshold nature of the relationship with retinopathy) is not suitable to the setting of cut points. Second, from a population perspective, glucose level is a relative weak predictor of CVD, and so prediction of CVD should focus on other traditional CVD risk factors.

The lower limits of IFG and IGT are less straightforward (17). The lower limit of IGT was based primarily on data from the Pima Indians showing that with a 2hPG of more than 140 mg/dL, the risk of developing diabetes was considerably higher than for lower 2hPG values (23). Subsequent studies have, however, shown that there is no specific cut point or threshold in this association, but there has been no interest in changing what is now a well-established diagnostic value.

The lower limit of IFG was originally set at 110 mg/dL (24). This was based on data of the Paris Prospective Study, where a group of people was selected just below the fasting diabetes threshold when the level was 140 mg/dL to determine whether elevated nondiabetic fasting glucose levels were comparable to IGT for predicting incident diabetes (25). They chose a fasting glucose cut point that would include an equal number of individuals in the new fasting category as were included in IGT. This category, defined as an FPG value of 110 to 140 mg/dL, was therefore similar to IGT, in terms of prevalence, and also proved to be similar in terms of risk of progressing to diabetes. Unfortunately, when IFG was introduced as an entity in 1997, these justifications, based on similarities with IGT, were removed by the change of the fasting diabetes cut point from 140 to 126 mg/dL. This reduction of the upper limit of IFG removed those at highest risk of progression, hence reducing its prevalence and altering its predictive characteristics. Also, another analysis of the Paris Prospective Study showed a significant risk for coronary heart disease mortality associated with elevated but nondiabetic fasting glucose values (26). However, the actual glucose level category associated with elevated risk was 104 to 126 mg/dL and not 110 to 125 mg/dL.

Recognizing the limitations of having the IFG value of 110 mg/dL as a cut point, the ADA, in 2002, reviewed all the available data on IFG to determine whether this level was optimal. 4 Longitudinal studies were identified to provide data to ascertain the FPG value that optimized the prediction of diabetes. In each of these 4 studies, the ADA examined the sensitivity and specificity of a wide range of FPG values to identify the single value that maximized the sum of sensitivity and specificity and hence came closest to providing 100% sensitivity and 100% specificity for the development of diabetes. The figure was 103 mg/dL in a Dutch population, 97 mg/dL in a Pima Indian population, 94 mg/dL in a Mauritius population, and 94 mg/dL in a San Antonio population (28). Thus, the lower limit of IFG was changed to 100 mg/dL. Further support for lowering the cut point subsequently came from a study of more than 450 intravenous glucose tolerance test results demonstrating that first-phase insulin secretion begins to decrease once the FPG level increases above 90 to 97 mg/dL (29). This issue was subsequently considered by a World Health Organization (WHO) Expert Committee (24) which elected to retain the original lower limit of 110 mg/dL. Although accepting that in relation to predicting diabetes, the sum of sensitivity and specificity was maximized at a FPG of approximately 100 mg/dL, the WHO committee did not accept that this was a sufficiently strong rationale to warrant changing the cut point, particularly because it would increase 2- to 3-fold the number of individuals with IFG.

Important to keep in mind is that there is limited overlap between the IGT and IFG category, with only approximately 25% to 50% of individuals identified as having one of these conditions also having the other.

HbA1c:

On the basis of data showing an increased risk of diabetes among persons with increased glycated hemoglobin levels that were still below the cutoff point for diabetes, the ADA also defined a prediabetic glycated hemoglobin range of 5.7 to 6.4% (30). In contrast to the risk of retinopathy, which abruptly increases at a well-defined glycated hemoglobin level, the risk of diabetes increases along a glycemic continuum (31). As with fasting plasma glucose and 2-hour plasma glucose, the lower bound for such a range in glycated hemoglobin values must balance adequate sensitivity (to include persons who would benefit from prevention strategies) with specificity (to avoid the inclusion of persons at relatively low absolute risk, for whom intervention may not be cost-effective). The selected range described a group of persons with at least five times the risk of diabetes developing over a period of 5 to 10 years (and an annualized incidence of at least 5% per year) as compared with those with a glycated hemoglobin level of less than 5%. Logically, the risk increases further as a glycated hemoglobin level of 6.5% is approached, with a comparative relative risk in excess of a factor of 10 (and an annualized incidence of 5 to 10% per year) (32).

Advantages and disadvantages of different lab-tests:

Advantages and disadvantages to screen for diabetes are summarized in Table 2 (33). The use of HbA1c seems appealing and I would recommend its use as screening modality in high risk groups as an alternative for FPG. Performing an OGTT is impractical in current daily practice of a general practitioner.

Table 2. Advantages and Disadvantages of Screening Tests for Diabetes.*

Testing Method	Advantages	Disadvantages
Fasting plasma glucose	Extensive experience, widespread availability, low cost	Fasting required, reflects glycemia solely at moment of sampling, substantial biologic variability, potential influence of acute illness, sample instability in vial, lack of global standardization
Oral glucose-tolerance test	Most sensitive test, earliest marker of glucose dysregulation	Fasting required, substantial biologic variability, poor reproducibility from day to day, lack of association of results with complications over time, sample instability in vial, more time required, inconvenience, higher cost, lack of global standardization of plasma glucose measurements
Glycated hemoglobin	Fasting not required, low biologic variability, marker of long-term glycemia, stable during acute illness, sample stability in vial, global standardization, close association of results with complications	Lack of reliability in patients with hemoglobinopathies (e.g., sickle cell disease and thalassemia, usually with reduced levels), unreliability in certain anemias with high red-cell turnover (e.g., hemolytic anemia, usually with reduced levels) or low red-cell turnover (e.g., iron deficiency, usually with increased levels), lack of reliability after recent transfusion (in the previous 2 to 3 mo), falsely low results in advanced (stage 4 or 5) renal disease, racial and ethnic differences (e.g., slightly higher in blacks), possibility of a glycation gap (differential glycation in response to the same ambient glucose exposure between persons), higher cost, lack of global availability

Advantages and disadvantages of screening:

Identification of individuals at increased risk for developing diabetes has assumed increasing importance with expansion of the evidence base from clinical trials on the prevention or delay of type 2 diabetes using lifestyle modification or medication.

There are several ways of identifying individuals at high risk of diabetes, each with their advantages and disadvantages in relation to their ability to accurately quantify risk and their practical application. Consequently, the number of individuals identified at high risk will vary with the method used. Also, a particular individual may be classified as being at high risk by one method but not by another. Although all methods perform satisfactorily at a population level, many people who will never develop diabetes will be identified as being at increased risk. However, offering these individuals a lifestyle modification program is unlikely to do harm and provides potential benefit. Perhaps of greater concern is that some who will develop diabetes will be classified as not being at increased risk and will be inappropriately reassured.

Prevalence:

Over the years, the term prediabetes has evolved and now covers various definitions. Consequently, the epidemiology of prediabetes depends on the definition used (34).

Numerous epidemiologic studies from many countries have documented the prevalence of IGT. These prevalence data are summarized in the International Diabetes Federation's (IDF's) Diabetes Atlas (35). It is estimated that some 344 million people worldwide, or 7.9% in the age group of 20 to 79 years, have IGT in 2010. By 2030, the number of people with IGT is projected to increase to 472 million, or 8.4% of the adult population.

In Belgium, the Diabetes Atlas estimated that 6.4% in the age group of 20-79 years had IGT in 2007. This number is predicted to rise to 7.3% in 2025. This is almost as high as the prevalence of diabetes, which is estimated at 7.9% in 2007 and projected to rise to 9.7% in 2025. Thus, approximately 15% of Belgian people have an abnormal glucose tolerance (either prediabetes or diabetes).

The prevalence of IGT varies across age groups. In the Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECODE) study, the prevalence of isolated IGT increased from 2.9% in 30- to 39-year-old men to 15.1% in 70- to 79-year-old men and from 4.5% in 30- to 39-year-old women to 16.9% in 70- to 79-year old women (36).

The situation with IFG is more complex than that with IGT because at present there are 2 definitions in use, the WHO definition of fasting plasma glucose level being 110–125 mg/dL (23) and the American Diabetes Association (ADA) definition of fasting plasma glucose level being 100–125 mg/dL (28). Although the overall prevalence of WHO-defined IFG is of the order of 5%, prevalence rates vary among populations and across different age groups. IFG is typically more common in men than in women. Prevalence of isolated IFG increased in the DECODE study from 5.2% in 30- to 39-year-old men up to 10.1% in 50- to 59-year old men and then decreased to 3.2% in 80- to 89-year-old men, whereas in women, the prevalence increased from 2.6% in 30 to 39 year olds to 5.9% in 70- to 79-year-old individuals (36). In 2003, the ADA revised the cut-point for IFG to 5.6 mmol/L (100 mg/dL).¹² This revision was based on receiver operator curve (ROC) analyses of Pima Indian, Mauritius, San Antonio, and Hoorn study data, which identified the baseline fasting plasma glucose levels that maximized sensitivity and specificity for predicting diabetes over a 5-year period. Several studies have reported a 2- to 3-fold increase in IFG prevalence using the ADA recommended criterion as opposed to the WHO-defined criterion, highlighted by data from the DETECT-2 study (37). The prevalence of IFG increases from 11.8% to 37.6% in Denmark, from 10.6% to 37.6% in India, and from 9.5% to 28.5% in the United States for WHO- and ADA-defined criteria for IFG, respectively.

Clinical importance

Progression towards diabetes mellitus:

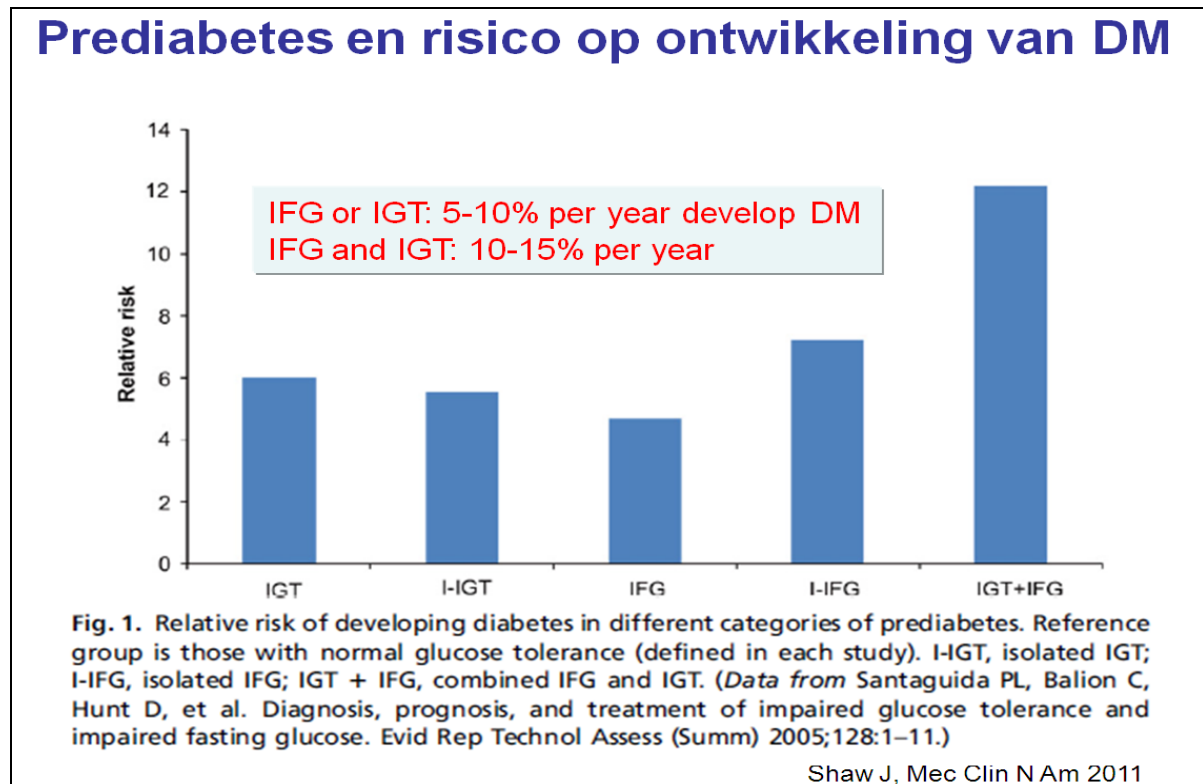
Longitudinal investigations have shown that persons categorized as being “impaired” by any of these definitions have approximately a 5 to 10% annualized risk of diabetes, a risk that is greater by a factor of approximately 5 to 10 than that among persons with normal glucose tolerance or normal fasting glucose (38). Risks appear to be similar among persons with isolated impaired fasting glucose (i.e., without impaired glucose tolerance) and isolated impaired glucose tolerance (without impaired fasting glucose). However, the proportion of patients with impaired glucose tolerance tends to be greater than that with impaired fasting glucose in most populations. Persons with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have a higher risk of diabetes (approximately 10 to 15% per year) than those with only one abnormality (38)(fig 3).

Important to note is that the rates of diabetes in people with IGT vary according to the 2-h postprandial glucose level. The 5-year cumulative incidence for new diabetes in Pima Indians was 17% for those with a 2-hour plasma glucose level of 140–166 mg/dL and 39% for those with a 2-hour plasma glucose level of 167–198 mg/dL (39). The same goes true for IFG. In the Data from an Epidemiologic Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study, the diabetes incidence rates per 1000 person-years for the fasting plasma glucose level categories of less than 100 mg/dL, 100-108 mg/dL, and 110-124 mg/dL were, respectively, 1.8, 5.7, and 43.2 in men and 0.7, 6.2, and 54.7 in women (40).

Individuals with an HbA1c between 5.7 and 6.4% have an annualized incidence of diabetes of approximately 5% per year (31,41). Logically, the risk increases further as a glycated hemoglobin level of 6.5% is approached, with a comparative relative risk in excess of a factor of 10 (and an annualized incidence of 5 to 10% per year) (32). The risk of diabetes at any given glycated hemoglobin level increases with the presence of other risk factors (e.g., obesity and a family history of diabetes).

Selvin and colleagues analyzed data from the Atherosclerosis Risk in Communities cohort to assess the relationship of HbA1c and incident diabetes, coronary heart disease, and stroke (42). The cumulative incidence over 15 years of diagnosed diabetes was 6%, 12%, 21%, 44%, and 79% among participants with an HbA1c of less than 5.0%, 5.0 to less than 5.5%, 5.5% to less than 6.0%, 6.0% to less than 6.5%, and greater than or equal to 6.5%,

respectively. The HbA1c at baseline was associated with newly diagnosed diabetes and cardiovascular outcomes. For HbA1c values of less than 5.0%, 5.0% to less than 5.5%, 5.5% to less than 6.0%, 6.0% to less than 6.5%, and greater than or equal to 6.5%, the multivariable-adjusted hazard ratios for diagnosed diabetes were 0.52, 1.00 (reference), 1.86, 4.48, and 16.47, respectively (42).



Risk of microvascular complications:

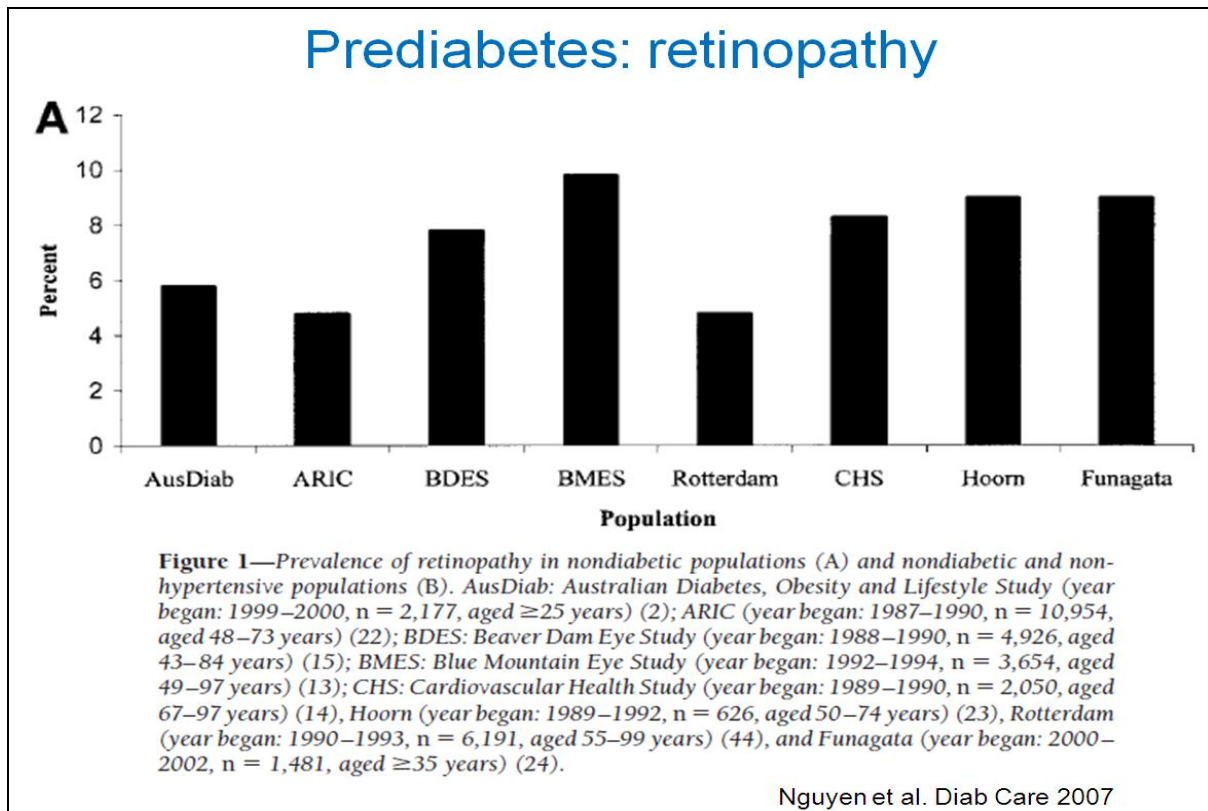
In the past few decades, glucose thresholds for the diagnosis of diabetes have been revised, and the foundation for selection of a diabetes cutoff point is the glucose level at which typical diabetic microvascular complications begin to emerge. However, it has also been appreciated that glucose levels exist on a continuum and that diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy do occur at lower levels among individuals with prediabetes or even normoglycemia. Although these microvascular changes may be mild, they are clinically significant in some cases and can provide insight into the mechanisms and natural history of diabetic vasculopathy. In general, microvascular complications seen in prediabetes have been attributed solely to hyperglycemia. However, recent evidence supports a potential pathogenic role for other metabolic factors, including obesity, dyslipidemia, and hypertension (43)

Retinopathy:

The prevalence of typical early diabetic retinopathy in populations with prediabetes has been reported to be as high as 8%, with higher rates observed with more severe hyperglycemia (combined IFG and IGT) (Figure 4) (44-47). In the Diabetes Prevention Program (DPP) 7.9% of participants with IGT had findings consistent with diabetic retinopathy, and 12.6% of patients with diabetes had evidence of diabetic retinopathy early in the conversion to diabetes (45).

However, the clinical significance of retinopathy in prediabetes is uncertain, because it is described in most studies as very mild, often a single microaneurysm or hemorrhage that

may regress during follow-up (48). Studies of retinopathy in subjects with prediabetes are confounded by the association of retinopathy with hypertension and obesity (49,50). Hypertensive retinopathy has many overlapping features with diabetic retinopathy, at times making the distinction difficult (51). There is little evidence whether other nonglycemic factors (eg, dyslipidemia) make a significant contribution to retinopathy in prediabetes.



Nephropathy:

Impaired glucose regulation is associated with albuminuria and renal dysfunction. The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) data from 1999 to 2006 revealed that the prevalence of microalbuminuria and macroalbuminuria increases as glycaemia worsens - ie, from normoglycaemia (6% prevalence of microalbuminuria and 0.6% prevalence of macroalbuminuria), to IFG (10% and 1.1%), undiagnosed diabetes (29% and 3.3%), or diagnosed diabetes (29% and 7.7%) (52). There seems to be a threshold effect for this phenomenon, with a doubling in prevalent albuminuria (to 20%) at a HbA1c level of 6.1% (53). Microalbuminuric subjects with IGT or IFG have significantly higher eGFR compared with those with NGT, suggesting that the hyperfiltration associated with early diabetic nephropathy exists even in the prediabetic state (54). Albuminuria is also a predictor of CVD events and mortality, even in the absence of progression to clinical nephropathy (55,56). Other data for increased albuminuria and glomerular filtration rate also support the notion that some nephropathic changes might be present in the prediabetic stage before onset of diabetes (47,57). Longitudinal studies suggest that prediabetes is a risk factor for chronic kidney disease, but whether this prospective association is attributable to the effects of prediabetes itself, increased incidence of diabetes, or common causes contributing to both hyperglycaemia and kidney pathology is unclear (58). Nonglycemic risk factors may contribute to renal disease in prediabetic individuals. Studies in varied ethnic populations have documented independent associations of albuminuria with obesity, hypertension, and dyslipidemia (59,60).

Neuropathy:

Peripheral and autonomic neuropathies have been found in association with prediabetes, with the prevalence appearing to be higher in prediabetes (13% and 11.3% in IGT and IFG, respectively), compared with age-matched NGT subjects (7.4%) (61). However, the precise prevalence is difficult to estimate in part because the neuropathy caused by diabetes is not distinct in its symptoms or examination findings from neuropathies from other causes.

Neuropathy occurring in prediabetes generally affects small unmyelinated or lightly myelinated axons that transmit pain and autonomic signals (62). The most common symptoms of peripheral neuropathy reported by subjects with prediabetes are sensory complaints and do not differ from those with typical diabetic neuropathy (63). However, the neuropathy associated with IGT is less severe than the neuropathy seen with diabetes, documented by skin nerve fiber density, nerve amplitude, and nerve velocity (64). Manifestations of autonomic neuropathy have also been found in association with prediabetes, mostly attributed to vagal dysautonomia (65,66). Middle-aged subjects with IFG manifest a decrease in heart rate recovery after exercise testing, a marker of reduced parasympathetic activity, compared with age-matched NGT controls. In addition, abnormal heart rate recovery added to IFG for the prediction of mortality in this study (65). Other manifestations of autonomic dysfunction noted in IGT include diminished heart rate variation and impaired postural changes in blood pressure and heart rate (66). Waist circumference, dyslipidemia, increased blood pressure, and age have emerged as risk factors for polyneuropathy in prediabetic subjects (61,67,68).

Risk of macrovascular complications:

The data relating prediabetes to CVD have been reviewed by Ford et al. (69) (Fig 5). A total of 27 longitudinal studies were included, reporting on IFG defined with a lower limit of 100 mg/dL (IFG 100) or 110 mg/dL (IFG 110) and on IGT.

Data from 175,000 participants in 18 publications were available for IFG 110. Increased risks of CVD were reported in 15 of 18 publications but were statistically significant in only 7 of these 15 publications. Considering all 18 publications, the overall increased risk of developing CVD for people with IFG 110 was 20% (relative risk 1.20; 95% CI, 1.12–1.28). Not surprisingly, the relative risk reported in those studies that adjusted for other CVD risk factors was lower than in studies not adjusted for these risk factors.

There were 8 publications providing information on IFG 100 in 53,000 participants, all were adjusted for other CVD risk factors. Among the 8 publications, 7 reported an increased risk of CVD for people with IFG 100, although results were statistically significant in only 2 individual publications. Overall, a statistically significant increased risk of 18% was found (relative risk 1.18; 95% CI, 1.09–1.28).

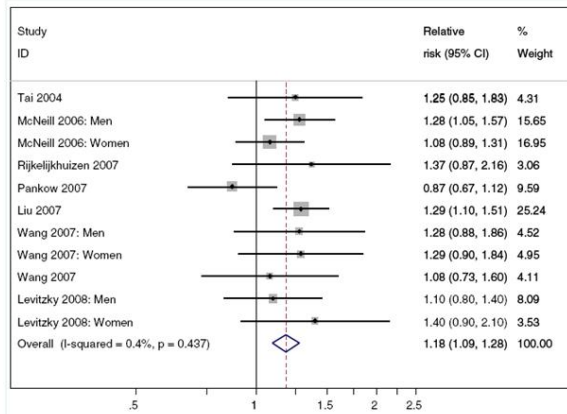
Data from 54,000 participants on the relationship between IGT and CVD were reported in 8 publications. All but 2 of the 8 publications reported an increased risk associated with IGT, but only 1 publication reported statistically significant results. Overall, a statistically significant increased risk of 20% was found (relative risk 1.20; 95% CI, 1.07–1.34), with risks being no different in the 6 publications adjusted for other CVD risk factors than in the 2 that did not.

There were 4 publications that appropriately used both the FPG and the 2hPG criteria to define IGT. These 4 publications had the lowest CVD risks, and together, they showed no association between IGT and CVD (relative risk 0.97; 95% CI, 0.79–1.21). Only those publications that defined IGT by 2hPG alone reported significantly increased CVD risks, suggesting that some of the risk associated with IGT may, in fact, be due to diabetes in the fasting state.

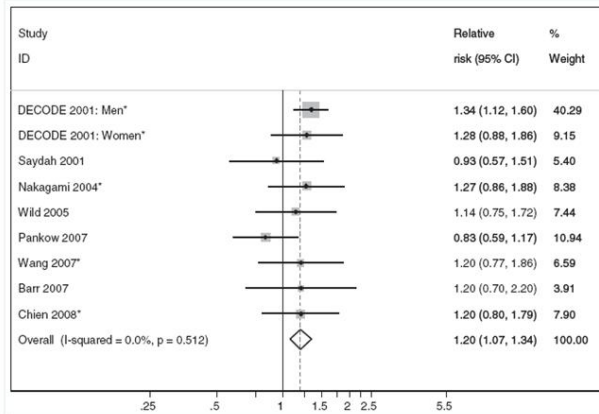
Overall, it seems that IFG and IGT have a similar and a rather modest associated excess risk of CVD (69,70).

Prediabetes: klinisch belang? Macrovasculaire complicaties

IFG 100 vs CaVa disease



IGT vs CaVa disease



Ford et al. JACC 2010

Selvin and colleagues analyzed data from the Atherosclerosis Risk in Communities cohort to assess the relationship of HbA1c and incident diabetes, coronary heart disease, and stroke (42). The HbA1c at baseline was associated with newly diagnosed diabetes and cardiovascular outcomes. For HbA1c values of less than 5.0%, 5.0% to less than 5.5%, 5.5% to less than 6.0%, 6.0% to less than 6.5%, and greater than or equal to 6.5%, the multivariable-adjusted hazard ratios for coronary heart disease were 0.96, 1.00 (reference), 1.23, 1.78, and 1.95, respectively. The hazard ratios for stroke were similar.

Prevention programmes:

What is the evidence supporting intervention for prediabetes, and does treatment alter the natural course of prediabetes? There is ample evidence that intensive lifestyle intervention and various modes of pharmacotherapy reduce the risk of progression to diabetes, but is the progression to diabetes truly being prevented, or is the hyperglycemia of diabetes being treated early? Are the treatment interventions sustainable? And finally, is there any impact of treatment of prediabetes on long-term microvascular and macrovascular comorbidities? (2).

Intensive lifestyle intervention and/or metformin:

Lifestyle changes have consistently demonstrated benefit in preventing or delaying the progression from IGT to diabetes (71).

The Chinese Da Qing study of 577 IGT subjects was one of the first to show the benefit of long-term diet and exercise intervention to prevent diabetes (72). The cumulative incidence of diabetes at 6 years was 67.7% in the control group compared with 43.8% in the diet group, 41.1% in the exercise group, and 46.0% in the diet-plus-exercise group. In a proportional hazards analysis adjusted for differences in baseline BMI and fasting glucose, the diet, exercise, and diet-plus-exercise interventions were associated with 31%, 46%, and 42% reductions in risk of developing diabetes, respectively.

The Malmö Feasibility Study also showed that lifestyle intervention could reduce the incidence of diabetes in men with IGT or normal glucose tolerance (NGT) (73). The lifestyle advice included exercise training and diet modification, and the results were compared with a nonrandomized group receiving no intervention. In a 6-year period, lifestyle management resulted in a significant reduction in the incidence of diabetes. Glucose tolerance was normalized in greater than 50% of subjects with impaired glucose tolerance, the accumulated incidence of diabetes was 10.6%, and more than 50% of the diabetic patients were in remission after a mean follow-up of 6 years. More importantly, a 12-year follow-up analysis showed that mortality in the intervention group with IGT was significantly lower than in those receiving standard care (6.5 and 14.0, respectively, per 1000 person-years) (74).

The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) included 522 subjects with IGT (75). After 1 and 3 years, weight reduction were 4.5 and 3.5 kg in the lifestyle intervention group versus 1.0 and 0.9 kg in the control group. Lifestyle intervention included changes in food intake and composition and increased physical activity. Glycaemic parameters improved more in the intervention group, with an 58% reduction in the incidence of diabetes. The incidence of diabetes was 4.3 per 100 person-years in the intervention group and 7.4 per 100 person-years in the control group (76). The interventions involved are intense, and require a firm commitment from patient, provider, and society alike. Even with the multifaceted approach of lifestyle intervention in the DPP, only 38% of the participants in the lifestyle intervention group achieved the weight loss goal of at least 7% at the end of the study, while only 58% met the goal of at least 150 min of moderate intensity activity. Yet, there was clear benefit in the intervention. Encouraging is the follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study, in which participants were followed for an additional median 3 yr after the 4-yr intervention period. No diet or exercise counseling was provided in the annual follow-up visits. During the total follow-up, the intervention group maintained a 43% reduction in relative risk of developing diabetes compared with the standard control group. The risk reduction was greatest, however, in those who maintained the lifestyle goals of weight loss, reduced fat intake, increased fiber intake, and increased physical activity (76).

In the Diabetes Prevention Program (DPP), 3234 overweight and obese subjects with elevated fasting and postprandial glucose were enrolled (77). The lifestyle modification programme resulted in a weight loss of 6.7 kg at 1 year follow-up, compared with weight losses of 2.7 and 0.4 kg in the metformin and placebo groups respectively. After 4 years of follow-up, lifestyle, metformin, and placebo groups maintained weight losses of respectively 3.5, 1.3 and 0.2 kg. Lifestyle intervention reduced the incidence of diabetes by 58%, and metformin by 31%, as compared with placebo. Metformin at 850 mg was more effective in younger individuals and in participants with a higher BMI. In addition, after a 1- to 2-wk washout period, metformin demonstrated a persistent reduction in diabetes by 25%, suggesting the possibility that metformin was not just masking a diagnosis of diabetes but also helped to delay the progression of prediabetes (78). Whether metformin was really changing the natural history of the disease would have been better delineated if the washout period had been longer.

Computer modeling from the DPP estimates that over a lifetime, 83% of participants treated with standard intervention would develop diabetes, compared with 63% of those treated with lifestyle intervention and 75% of those treated with metformin. Lifestyle intervention would delay the onset of diabetes by 11.1 yr, and metformin would delay the onset of diabetes by 3.4 yr. Lifestyle intervention would increase life expectancy by 0.5 yr and reduce the incidence of blindness by 39%, end-stage renal disease by 38%, amputation by 35%, stroke by 9%, and coronary heart disease by 8% (79,80).

Despite such intriguing data from computer modeling, improvements in long-term health outcomes (*i.e.* mortality and reduction in cardiovascular events) from diabetes prevention efforts are scarce. The longest follow-up outcomes study to date is the DaQing Diabetes Prevention Outcome Study, evaluating participants 14 yr after the initial 6-yr intervention period. Participants in the intensive lifestyle intervention arm sustained a 43% reduction in

diabetes incidence over the 20-yr period. There was no reported difference in cardiovascular disease events or mortality, although the study had limited power to address these outcomes (81). A 12-year follow-up analysis of the Malmö Feasibility Study showed that mortality in the intervention group with IGT was significantly lower than in those receiving standard care (6.5 and 14.0, respectively, per 1000 person-years) (74).

Does the combination of lifestyle intervention and metformin confer additive benefit? The Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1), which showed a very high progression rate to diabetes of 55% over 3 yr in subjects with IGT, evaluated the combination of metformin with intensive lifestyle changes compared with either treatment alone. Although the tolerated level of metformin was only 250 mg twice daily compared with the 850 mg twice daily in the DPP, a combination of metformin with lifestyle change had no additional benefit compared with the treatment with either metformin or lifestyle changes alone (82).

Other methods of pharmacological intervention in diabetes prevention

Other methods of pharmacotherapy have also demonstrated prospective benefit in disease prevention (83).

Pioglitazone:

The recently reported ACTNOW (ACTos NOW for the Prevention of Diabetes) study demonstrated a remarkable 72% reduction in the conversion of 602 patients with IGT to type 2 diabetes over a mean 2.4 yr with pioglitazone compared with placebo (84). Annual incidence rates for type 2 diabetes mellitus were 2.1% in the pioglitazone group and 7.6% in the placebo group, and the hazard ratio for conversion to diabetes in the pioglitazone group was 0.28 (95% confidence interval, 0.16 to 0.49; $P < 0.001$). Conversion to normal glucose tolerance occurred in 48% of the patients in the pioglitazone group and 28% of those in the placebo group ($P < 0.001$). Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function, in diastolic blood pressure, in the rate of carotid intima-media thickening were seen despite a weight gain of 3.9 kg with pioglitazone compared with 0.8 kg with placebo. The results from the washout period will help determine whether the improvements seen were due to biological delay of diabetes or early treatment of hyperglycemia.

Insulin Glargine:

Among 1456 participants without diabetes at randomization (737 assigned to insulin glargine and 719 assigned to standard care), those who were assigned to insulin glargine were 28% less likely to have diabetes develop from the time of randomization until the first oral glucose-tolerance test than were participants assigned to standard care (i.e., 25% vs. 31% with diabetes, on the basis of OGTTs performed in 64% and 65% of eligible participants) (85). When persons without diabetes after the first oral glucose-tolerance test underwent a second test a median of 100 days after insulin was stopped, additional cases of diabetes were detected in both groups (i.e., 30% and 35% with diabetes, on the basis of OGTT performed in 44% and 47% of eligible participants, respectively; odds ratio, 0.80; 95% CI, 0.64 to 1.00; $P = 0.05$). Reversion rates to no impaired fasting glucose and no impaired glucose tolerance did not differ significantly between groups. Again in this trial, one can ask whether the marginal improvements seen were due to biological delay of diabetes or early treatment of hyperglycemia.

Acarbose:

The Study TO Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM), a double-blind, placebo-controlled, randomised study assessed the effects of acarbose in 1429

overweight and obese subjects with IGT (86). The study found that acarbose was associated with a mean weight loss of -1.15 kg compared with 0.26 kg weight gain in the placebo-group at 3 years. Acarbose significantly reduced weight, waist circumference, BMI, systolic and diastolic blood pressure, 2-hour plasma glucose levels, and triglycerides compared with placebo. Acarbose treatment was associated with a 36% reduction in the incidence of type 2 diabetes (86) and a 49% relative risk reduction in the development of cardiovascular events (87). This reduction in progression from IGT to diabetes disappeared with discontinuation of the acarbose, suggesting that acarbose may have masked the progression to diabetes.

Orlistat:

In the Xendos study, a 4-year double-blind prospective study, 3305 individuals were randomised to lifestyle changes plus either 120 mg of orlistat or placebo, three times daily (88). Subjects had a BMI ≥ 30 kg/m² and normal (79%) or impaired glucose tolerance (21%). After 4 years, mean weight loss was greater with orlistat (5.8 vs 3.0 kg with placebo). The incidence of diabetes was 6.2% in the orlistat group compared to 9.0% in the placebo group, corresponding to a 37% risk reduction. This beneficial effect was primarily due to prevention of diabetes in subjects with IGT where a 52% reduction was noted (19). The Xendos study is the first study to demonstrate that a weight loss agent in combination with lifestyle changes over 4 years is of greater benefit than lifestyle changes alone for producing long term weight loss, improvements in cardiovascular risk factors, and prevention of diabetes in high risk subjects.

Bariatric surgery in the prevention of diabetes:

In the Swedish Obese Subjects study, the rate of incident type 2 diabetes was studied in 1658 patients who underwent bariatric surgery and 1771 obese matched controls (89). None of the participants had diabetes at baseline. During the follow-up period of up to 15 years, type 2 diabetes developed in 392 participants in the control group and in 110 in the bariatric-surgery group, corresponding to incidence rates of 28.4 cases per 1000 person-years and 6.8 cases per 1000 person-years, respectively (adjusted hazard ratio with bariatric surgery, 0.17; 95% confidence interval, 0.13 to 0.21; P<0.001). The authors concluded that bariatric surgery appears to be markedly more efficient than usual care in the prevention of type 2 diabetes in obese persons.

Conclusions:

The prevalence of prediabetes is increasing worldwide. Prediabetes consists of impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance and is a significant risk factor for the development of type 2 diabetes, microvascular, and macrovascular disease. 5–10% of people per year with prediabetes will progress to diabetes. Identifying individuals at high risk for developing diabetes can be done by the use of simple noninvasive scores in a first step. Because these scores can predict risk without requiring medical or invasive measures, they can be easily applied to the general public and offer potential for mass screening programs. Furthermore, subsequent incorporation of blood glucose results (IFG, IGT, HbA1c) can increase the accuracy of risk prediction. The values used to define prediabetes are arbitrary, because prediabetes represents an intermediary category along the continuum from normal glucose levels and tolerance to overt hyperglycemia. The progression from prediabetes to type 2 diabetes occurs over many years, strong evidence to support intervention to delay the progression from prediabetes to diabetes. Large, randomized prospective studies with lifestyle intervention and/or various modes of pharmacotherapy have demonstrated successful delay of diabetes.

Preventing diabetes is the only way of decreasing the immense current and future burden of diabetes and the attendant complications. The time is now.

A proposal of management of a patient at risk for diabetes is shown in Fig 6 (4).

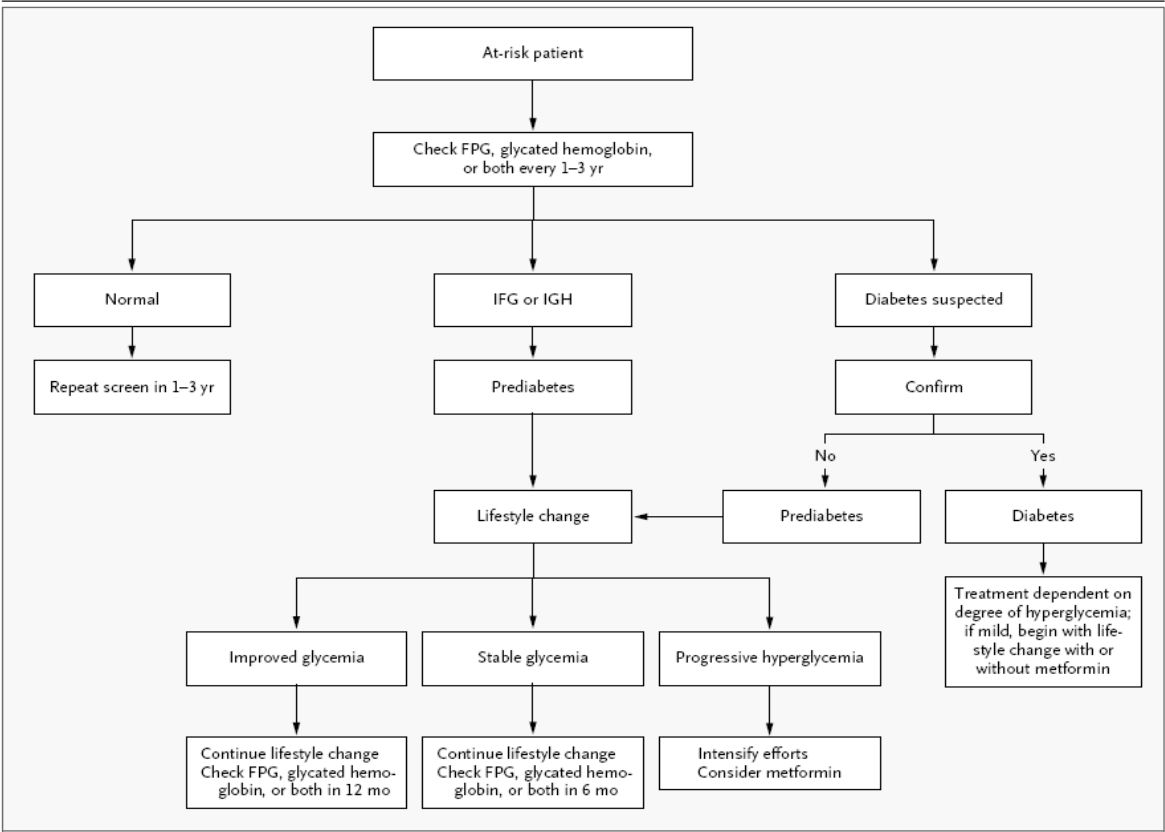


Figure 1. Suggested Approach to Screening Patients at Risk for Diabetes.
 Impaired fasting glucose (IFG) is defined as a fasting plasma glucose (FPG) level of 100 to 125 mg per deciliter (5.6 to 6.9 mmol per liter). Increased glycated hemoglobin (IGH) is defined as a glycated hemoglobin level of 5.7 to 6.4%. The diagnosis of diabetes is confirmed with a repeat test on a separate day or by the alternative test (i.e., glycated hemoglobin instead of FPG or vice versa) on the same day or a separate day. If the result of the repeat test is in the prediabetic range, the patient should be counseled or treated for prediabetes. If the result of the repeat test is entirely normal (which is unlikely), rescreening in 6 months should be considered. Therapeutic lifestyle change is defined as a hypocaloric diet, weight reduction, and increased physical activity.

References:

1. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279-2290.
2. Aroda VR, Ratner R. Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3259-3265.
3. Buysschaert M, Bergman M. Definition of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 289-297.
4. Inzucchi SE. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 542-550.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2012. *Diabetes Care* 2012;35:Suppl 1:S11-S63.
6. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med* 1999; 341:427.
7. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481.
8. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17:961.
9. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325:147.
10. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA* 2012; 308:1150.
11. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:2074.
12. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444 (7121):875-880.
13. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-621.
14. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-1779.
15. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-4
16. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Rydén L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1):36-8.
17. Shaw J. Diagnosis of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 341-352.
18. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26(3):725–31.
19. Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, et al. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41(2):86–97.
20. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28(5):1187–94.
21. Silventoinen K, Pankow J, Lindstrom J, et al. The validity of the Finnish diabetes risk score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(5):451–8.
22. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, et al. AUSDRISK: an Australian Type 2 diabetes risk assessment tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med J Aust* 2010;192:197–202.

23. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2006
24. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
25. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–97.
26. Charles M, Fontbonne A, Thibault N, et al. Risk factors for NIDDM in white population. Paris Prospective Study. *Diabetes* 1991;40:796–9.
27. Charles M, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Revision of diagnostic criteria for diabetes [letter]. *Lancet* 1996;348:1657–8.
28. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(11):3160–7.
29. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004;47(7):1157–66.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S62–9.
31. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1327–34.
32. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33:1665-73.
33. Sacks DB. A1C versus glucose testing: a comparison. *Diabetes Care* 2011;34:518-23.
34. Colagiuri S. Epidemiology of prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 299-307.
35. Diabetes atlas. 4th edition. Brussels (Belgium): International Diabetes Federation; 2009. Available at: <http://www.diabetesatlas.org/>
36. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–9.
37. Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al. Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004;47:1396–402.
38. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, Yazdi H, Booker L. 2007 Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 78:305–312
39. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108–12.
40. Balkau B, Hillier T, Vierron E, et al. Comment to: Borch-Johnsen K, Colagiuri S, Balkau B, et al (2004). Creating a pandemic of prediabetes: the proposed new diagnostic criteria for impaired fasting glycaemia. *Diabetologia* 2004; 47:1396–402.
41. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006;29(7):1619–25.
42. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–11.
43. Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin N Am* 2011; 95: 309-325.
44. Wong TY, Barr ELM, Tapp RJ, et al. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity Lifestyle (AusDiab) Study. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1157–9.
45. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the diabetes prevention program. *Diabet Med* 2007;24:137–44.

46. Rajala U, Laakso M, Qiao Q, et al. Prevalence of retinopathy in people with diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998;21:1664–9.
47. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. *Diabetes Care* 2000;23:1113–8.
48. Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, et al. Five year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the blue mountain eye study. *Eye* 2006;20:1239–45.
49. Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic population, the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003;121:245–51.
50. Wong TY, Duncan BB, Hill Golden S, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2949–54.
51. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310–7.
52. Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:673–82.
53. Tapp RJ, Zimmet PZ, Harper CA, et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;73:315–21
54. Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai Diabetic Complications Study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3724–31.
55. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6.
56. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423–9.
57. Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1546–51.
58. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2436–40.
59. Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl* 2004;92:S22–4.
60. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):550–62.
61. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
62. Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? *Curr Diab Rep* 2007;6:420–4.
63. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.
64. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108–11.
65. Panzer C, Lauer M, Brieke A, et al. Association of fasting plasma glucose with heart recovery in healthy adults. *Diabetes* 2002;51:803–7.
66. Putz Z, Tabak AG, Toth N, et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:181–3.
67. Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:257–67.
68. Barr EL, Wong TY, Tapp RJ, et al. Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? *Diabetes Care* 2006;29:1114–6.

69. Ford ES, Zhao G, Li C. Prediabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(13):1310–7.
70. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2005; 293:194–202.
71. Ramachandran A, Snehalatha C. Diabetes prevention programs. *Med Clin N Am* 2011; 95: 353-372.
72. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
73. Eriksson KF, Lindgard F. Prevention of type 2 non-insulin-dependent diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891–8.
74. Eriksson KF, Lindgärde. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010–6.
75. Tuomilehto J, Lindstro J, Eriksson JG, et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
76. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679.
77. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. for the Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
78. Diabetes Prevention Program Research Group 2003 Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 26:977–980
79. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, Hicks K, Sorensen S, Zhang P, Hamman RF, Ackermann RT, Engelgau MM, Ratner RE; Diabetes Prevention Program Research Group 2005 The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 142:323–332.
80. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, Tempresa M; Diabetes Prevention Program Research Group 2005 Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 28:888–894
81. Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–9.
82. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP) 2006 The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49:289–297
83. Van Gaal L, De Block C. Does pharmacotherapy have a place in the weight management of patients with type 2 diabetes? pp 55-72. In: “Clinical challenges in diabetes”. Ed Anthony H. Barnett. 184 pages. Clinical Publishing Services. ISBN: 184692054X 1846926238.
84. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al; for the ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-15
85. The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319-328.
86. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for the prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.

87. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance : the STOP-NIDDM trial. JAMA 2003;290:486-494.
88. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004;27:155-161.
89. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish Obese Subjects. N Engl J Med 2012; 367: 695-704.

Behandeling van prediabetes



Prise en charge du prédiabète

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Dr. Jean-Paul Thissen

UTILISATION DES ANTIDIABETIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU PREDIABETE

Professeur Jean-Paul THISSEN

Chef de clinique
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Cliniques Universitaires St-Luc-UCL

Professeur Ordinaire
Institut de Recherches Expérimentales et Cliniques
Pôle d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition
Faculté de Médecine
Secteur des Sciences de la Santé - UCL

1. INTRODUCTION (1)

1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE

Longtemps considéré comme l'apanage de l'adulte d'âge mur des pays occidentaux nantis, le diabète sucré de type 2 se répand dans toutes les tranches d'âge, touchant même les plus jeunes, et dans tous les pays, n'épargnant pas les plus pauvres.

1.2. PATHOGÉNIE

Le diabète sucré de type 2 résulte d'un déficit de la sécrétion d'insuline, d'abord relatif puis quasi absolu, favorisé par la résistance à l'insuline. L'obésité est la principale cause de résistance à l'insuline et constitue donc un des facteurs majeurs du risque de diabète sucré. Au départ, la résistance à l'insuline est compensée par une sécrétion accrue d'insuline. Par la suite, l'installation d'un déficit progressif de la sécrétion d'insuline conduit au développement d'un prédiabète puis d'un diabète sucré. Lors de l'installation du diabète, la fonction de la cellule B est réduite de plus de 50%.

1.3. PRÉDIABÈTE

Le prédiabète, qui se définit comme une anomalie de la glycémie à jeun et/ou une intolérance glucidique, évolue vers un diabète franc à un rythme de 5-10% par an. Le prédiabète n'est pas seulement un facteur de risque de diabète, mais aussi de morbidité cardiovasculaire et, dans une moindre mesure, de rétinopathie. Dès lors, le traitement du prédiabète doit viser non seulement la prévention de la détérioration du contrôle glycémique, c'est-à-dire l'apparition d'un diabète sucré, mais aussi la prévention de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Vu sous cet angle, le traitement médicamenteux du prédiabète devrait dès lors dépasser le simple contrôle de la glycémie et inclure le recours à de nombreuses classes médicamenteuses, en sus des antidiabétiques.

1.4. CONVERSION DU PRÉDIABÈTE AU DIABÈTE

Le passage du prédiabète au diabète franc résulte d'une réduction de la sécrétion d'insuline plus que d'une aggravation de la résistance à l'insuline. La détérioration de la fonction de la cellule B est dès lors cruciale dans le développement du diabète sucré. Ceci est corroboré par le fait que la plupart des gènes identifiés comme contribuant au risque de diabète sucré codent pour des protéines impliquées dans la fonction de la cellule B et non dans la sensibilité à l'insuline.

1.5. SUJETS À RISQUE DE DIABÈTE

Les sujets à risque de diabète sucré présentent le plus souvent un ou plusieurs des facteurs suivants : une obésité abdominale, une résistance à l'insuline, une hyperglycémie à jeun et/ou postprandiale, un prédiabète, une histoire familiale de diabète sucré, une histoire personnelle de diabète gestationnel, une mauvaise condition physique, ou un syndrome des ovaires micropolykystiques. La coexistence de stigmates d'un syndrome métabolique, comme une élévation des triglycérides, une réduction du HDL-cholestérol ou encore une hypertension artérielle, est également associé à un risque accru de diabète sucré.

2. PREVENTION DU DIABÈTE SUCRÉ

2.1. NATURE DES ÉTUDES

Les études de prévention du diabète sucré peuvent se regrouper en trois types selon la population à laquelle elles s'adressent. Dans un premier groupe, elles visent un public à très haut risque, c'est-à-dire en pratique porteur d'un prédiabète sucré (*downstream programs*). Dans un second groupe, elles ciblent

une population définie comme à risque de diabète, par exemple les Indiens Pima en Arizona (*midstream programs*). Enfin, dans un troisième groupe, elles s'adressent à l'ensemble de la population (*upstream programs*). Il est évident que les premières (*downstream programs*) sont considérées comme les plus intéressantes.

2.2. RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PRÉVENTION PAR DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES (2)

La plupart des études de prévention du diabète sucré ont démontré que des modifications hygiéno-diététiques sont capables de freiner le développement du diabète chez des sujets en excès de poids avec prédiabète. Il est intéressant de constater que les résultats obtenus sont assez semblables que les études aient été réalisées aux USA, en Europe ou en Asie.

Un programme comportant perte de poids (5-10kg), activité physique (30 min/j), réduction de l'apport en graisses surtout saturées et augmentation de la ration de fibres réduit d'un tiers à une moitié l'incidence du diabète sucré. Cet effet protecteur persiste même plusieurs années au-delà de la période d'intervention. L'effet protecteur est indépendant de la présence d'un risque génétique ou familial de diabète.

Plusieurs mécanismes contribuent sans aucun doute à cet effet protecteur : perte de poids, activité physique, consommation d'un nutriment ou d'un aliment spécifique. Une analyse post-hoc suggère que la perte de poids est probablement l'élément protecteur dominant, même si l'activité physique y contribue indéniablement. En effet, une perte de poids de 5 à 7% est déjà suffisante pour prévenir le développement du diabète. Parmi les nutriments, la réduction de l'apport en graisses saturées et l'augmentation de la ration de fibres sont également des facteurs prédictifs de protection. Une étude récente suggère qu'une alimentation méditerranéenne réduit de moitié l'incidence du diabète sucré, sans changement du poids ou du niveau d'activité physique. Ces données suggèrent donc que certains nutriments ou aliments pourraient prévenir le diabète, indépendamment de leur effet sur le poids.

Non seulement l'effet de ces mesures hygiéno-diététiques a été démontré dans le cadre d'études prospectives contrôlées et randomisées, mais plusieurs études ont confirmé leur efficacité dans la prévention du diabète dans la pratique quotidienne.

Sur base de ces études, une alimentation raisonnable ou « prudent diet » caractérisée par un apport élevé en céréales complètes, légumineuses, légumes, fruits, poisson, volaille et produits laitiers allégés peut être encouragée pour la prévention du diabète sucré. Une alimentation méditerranéenne riche en huile d'olive constitue une alternative valable.

Malgré ces études encourageantes, plusieurs questions demeurent. Ainsi, il n'est pas encore démontré que la prévention du diabète sucré par ces mesures hygiéno-diététiques réduit la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires. Néanmoins, plusieurs arguments suggèrent une amélioration du profil de risque cardio-vasculaire. Un effet bénéfique dans la prévention de la rétinopathie diabétique a été démontré néanmoins. En outre, la prévention du diabète sucré par des mesures hygiéno-diététiques n'est efficace que dans 50% des cas. Ceci laisse donc une place importante pour la recherche d'autres facteurs de risque modifiables et le développement d'une prévention médicamenteuse de cette affection.

2.3. RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PRÉVENTION PAR DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES (3-7)

Plusieurs classes médicamenteuses ont été évaluées dans la prévention du diabète sucré. Dans la plupart des cas, les sujets inclus dans ces études présentaient une anomalie de la glycémie à jeun et/ou (le plus souvent) une intolérance glucidique, c'est-à-dire un prédiabète. Toutes les molécules testées, sauf l'Orlistat, sont des médicaments utilisés pour le traitement du diabète sucré.

2.3.1. Glitazones

Les molécules les mieux étudiées dans la prévention du diabète sont les glitazones ou thiazolidinediones, dont le seul représentant actuel sur le marché belge est la Pioglitazone. Les études DPP, DREAM, TRIPOD, PIPOD, ACTNOW ont montré que ces molécules préviennent le développement du diabète sucré avec une réduction relative du risque de 52 à 72%. Il s'agit le plus souvent d'une véritable prévention et non du traitement déguisé du diabète. En effet, à l'arrêt de la médication, l'effet de prévention persiste. Cette prévention résulte d'une double action, à la fois sur la sensibilité à l'insuline,

mais aussi, et probablement surtout, sur la fonction de la cellule B. Cette prévention est, dans certaines études, deux fois plus efficace que celle obtenue avec la Metformine. Cette classe de médicaments est cependant associée à un profil d'effets secondaires assez défavorable, qui a conduit au retrait de la Rosiglitazone. Parmi les effets secondaires reconnus de la Pioglitazone, il faut citer : la rétention d'eau, l'insuffisance cardiaque, le gain de poids, les fractures osseuses, le cancer de la vessie, l'œdème maculaire,... Le profil d'effets secondaires et le coût de ces médicaments font que le traitement du prédiabète par gliptazones n'est recommandé à l'heure actuelle par aucune Société scientifique savante, et ce malgré une efficacité incontestable.

2.3.2. Biguanides

La Metformine, le seul biguanide disponible en Belgique, a été évalué dans la prévention du diabète au cours de plusieurs études. Selon une méta-analyse, reprenant 31 études incorporant environ 4500 sujets, le risque de diabète sucré est réduit de 40% sous Metformine par rapport au placebo. La Metformine se révèle cependant moins efficace pour prévenir le diabète que les mesures hygiéno-diététiques et les gliptazones. Son efficacité est surtout démontrée chez les sujets de moins de 60 ans et avec une obésité de grade 2 ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) (8). Par contre, la combinaison de la Metformine aux mesures hygiéno-diététiques ne semblent apporter aucun bénéfice. La question de savoir s'il s'agit d'une véritable prévention ou d'un traitement déguisé du diabète reste discutée, car l'action de la Metformine s'exerce surtout sur la sensibilité à l'insuline en particulier au niveau du foie et elle n'exerce pas d'effet sur le déclin de la fonction de la cellule B. Néanmoins, dans l'étude DPP, peu de temps après l'arrêt du traitement (11 jours), le risque de diabète était encore réduit de 25% au lieu de 31%, suggérant un certain effet de prévention. Mais le plus souvent, l'effet de prévention du diabète disparaît après plusieurs semaines d'arrêt de la Metformine. La Metformine est recommandée par plusieurs Sociétés scientifiques savantes, dont l'American Diabetes Association, chez le sujet à haut risque de diabète, combinant un prédiabète avec une obésité ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) et une $HbA1c \geq 6\%$. Comme pour les mesures hygiéno-diététiques, le rapport « coût-bénéfice » est favorable à la Metformine dans la prévention du diabète. La longue expérience acquise avec cette molécule, son profil d'effets secondaires très acceptables et son faible coût jouent clairement en sa faveur dans l'arsenal des agents pharmacologiques utilisables dans la prévention du diabète sucré.

2.3.3. Inhibiteurs des amylases

L'Acarbose, un inhibiteur des amylases intestinales, a été testé dans la prévention du diabète. L'étude Stop-NIDDM montre que l'Acarbose réduit de 25% le risque de développer un diabète sucré. Comme pour la Metformine, l'effet de prévention disparaît progressivement à l'arrêt du traitement. Il ne s'agit donc probablement pas à proprement parler d'une réelle prévention du diabète sucré. De façon intéressante, la prise d'Acarbose était associée à une réduction de 49% des événements cardio-vasculaires. En raison des effets secondaires digestifs induits par cette médication, un tiers des patients sous Acarbose a interrompu l'étude avant la fin.

2.3.4. Incrétinomimétiques

Les incrétones, en particulier le GLP-1, sont de puissants stimulants de la sécrétion d'insuline produits par l'intestin en réponse aux repas. Deux classes de médicaments utilisent cette voie pour stimuler la sécrétion d'insuline chez des patients diabétiques. D'une part, les analogues du GLP-1 (Exenatide et Liraglutide) qui agissent directement en mimant le GPL-1 endogène et d'autre part, les inhibiteurs de la DPP-4 (ou Gliptines) qui agissent en inhibant l'enzyme responsable de sa dégradation (Sita-, Saxa- Vilda- ou Lina-Gliptine), augmentant ainsi les taux de GLP-1 endogène.

A ce jour, aucune de ces médicaments n'a été testée dans la prévention du diabète sucré. Cependant, elles présentent de nombreux atouts théoriques qui suggèrent qu'elles pourraient prévenir le diabète sucré. En effet, ces molécules agissent directement sur la cellule B et la stimulation de la sécrétion d'insuline qu'elles induisent est glucose-dépendante, limitant de ce fait le risque d'hypoglycémie. Elles n'occasionnent aucune prise de poids, et tendent même à le diminuer le poids, surtout avec les analogues du GLP-1. Elles exercent également une inhibition sur la sécrétion de glucagon, un facteur qui contribue à l'hyperglycémie. Enfin, des données chez l'animal et certaines préliminaires obtenues chez l'homme

indiquent qu'elles pourraient freiner le déclin de la fonction de la cellule B, responsable de la conversion du prédiabète en diabète. Dans une étude, l'administration de Liraglutide chez des sujets obèses réduit la prévalence du prédiabète sucré (9). Ces classes thérapeutiques constituent donc un réel espoir dans la prévention du diabète, d'autant qu'à ce jour, leur profil d'effets secondaires est rassurant.

2.3.5. Orlistat

L'Orlistat, un inhibiteur des lipases intestinales, indiqué dans le traitement de l'obésité conjointement à des modifications hygiéno-diététiques a également été évalué dans la prévention du diabète sucré. Dans l'étude XENDOS, la prise d'Orlistat est associée à une réduction de 37 % du risque de diabète sucré. Comme pour l'Acarbose, les effets secondaires digestifs de la molécule ont engendré une attrition marquée du nombre de patients dans le bras Orlistat.

2.3.6. Glargine

Au cours de l'étude ORIGIN, l'administration de Glargine, un analogue de l'insuline à longue durée d'action, a été testé chez des sujets prédiabétiques dans l'espoir de ralentir l'apparition du diabète sucré. Cette intervention a permis de réduire l'incidence du diabète sucré, mais cet effet de prévention s'atténue aussi avec le temps, suggérant qu'il ne s'agit peut-être pas d'une véritable prévention. Cette étude montre en outre que le contrôle optimal de la glycémie chez le patient prédiabétique ne modifie pas la morbi-mortalité cardio-vasculaire au terme de 6 ans de traitement (10).

2.4. COMPARAISON DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES ET DES AGENTS PHARMACOLOGIQUES

Comparées aux agents pharmacologiques, les mesures hygiéno-diététiques se révèlent extrêmement intéressantes à plusieurs égards. En termes d'efficacité, hormis les glitazones, la plupart des médicaments masquent le diabète plus qu'elles ne préviennent réellement son apparition. En effet, à l'arrêt du médicament, le diabète ne tarde pas à réapparaître. Par contre, les mesures hygiéno-diététiques exercent un effet de prévention durable qui persiste même au-delà de la période active de traitement. En termes de tolérance, toutes les médications présentent un certain nombre d'effets secondaires, contrairement aux mesures hygiéno-diététiques qui sont parfaitement tolérées. En termes de rapport « coût-bénéfice », seules les mesures hygiéno-diététiques et la Metformine se montrent intéressantes. En termes de prévention cardio-vasculaire, les mesures hygiéno-diététiques sont associées à une amélioration du profil de risque cardio-vasculaire. Pour les médications, cet effet est variable selon les molécules utilisées. Aucun traitement du prédiabète, que ce soit par des moyens hygiéno-diététiques ou par des agents pharmacologiques, n'a montré à ce jour une réduction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

2.5. RÉSULTATS DES ÉTUDES DE PRÉVENTION PAR DES MOYENS CHIRURGICAUX

La chirurgie de l'obésité ou chirurgie bariatrique s'est fortement développée au cours des dernières années. Cette augmentation est certainement à mettre sur le compte d'une augmentation de la prévalence de l'obésité, en particulier morbide, mais surtout d'une prise de conscience de l'efficacité marquée et soutenue de cette forme de chirurgie dans la prise en charge de l'excès de poids et de ses complications, notamment métaboliques. Comme l'obésité joue un rôle-clé dans la physiopathologie du diabète sucré de type 2, il n'est guère étonnant que la chirurgie bariatrique, qui induit une perte de poids impressionnante, améliore de façon spectaculaire le diabète sucré. Le fait que bon nombre de patients diabétiques demeurent mal contrôlés malgré les progrès récents de la pharmacothérapie suscite clairement l'intérêt pour cette approche chirurgicale du traitement du diabète sucré.

La chirurgie bariatrique peut non seulement induire la rémission du diabète sucré, mais elle peut aussi le prévenir. Ainsi, dans l'étude SOS, chez les patients indemnes de diabète lors de l'intervention, la chirurgie bariatrique réduisait l'incidence de diabète sucré de 8 fois à 2 ans et de 3.5 fois à 10 ans dans le groupe chirurgical par rapport au groupe médical. Des données récentes confirment ces résultats 15 ans après la chirurgie (11). De façon intéressante, ni le BMI de départ ni la procédure chirurgicale utilisée ne semblent

influencer l'effet de prévention du diabète sucré. De toutes les approches testées pour traiter le prédiabète, la chirurgie bariatrique est la seule qui réduise la mortalité cardio-vasculaire et totale.

3. CONCLUSIONS

Le diabète sucré de type 2 est une affection qu'il est possible de prévenir. L'intervention doit démarrer dès le stade de prédiabète débutant. Ceci ne peut être réalisable que si les individus qui appartiennent à ces groupes à risque sont identifiés au sein de la population. La prévention peut se réaliser par des mesures hygiéno-diététiques, des agents pharmacologiques, voire la chirurgie bariatrique. Les mesures hygiéno-diététiques sont efficaces à long terme, dénuées d'effets secondaires et bon marché. Les médications actuelles sont relativement décevantes même si certains espoirs sont permis. Il est cependant illusoire de penser que le traitement de la glycémie à lui seul réduira la mortalité cardio-vasculaire. Une prise en charge de tous les facteurs de risque cardiovasculaire sera nécessaire pour atteindre cet objectif.

4. RÉFÉRENCES

1. Buyschaert M, Bergman M 2011 Definition of prediabetes. *Med Clin North Am* 95:289-97, vii
2. Schwarz PE, Greaves CJ, Lindstrom J, Yates T, Davies MJ 2012 Nonpharmacological interventions for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8:363-373
3. Aroda VR, Ratner R 2008 Approach to the patient with prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 93:3259-3265
4. DeFronzo RA, Abdul-Ghani M 2011 Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention. *Diabetes Care* 34 Suppl 2:S202-S209
5. Ramachandran A, Snehalatha C 2011 Diabetes prevention programs. *Med Clin North Am* 95:353-72, viii
6. Phung OJ, Baker WL, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI 2012 Oral antidiabetic drugs and regression from prediabetes to normoglycemia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 46:469-476
7. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA 2011 Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2354-2366
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM 2002 Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403
9. Astrup A, Rossner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME 2009 Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 374:1606-1616
10. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S 2012 Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319-328
11. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, Anveden A, Bouchard C, Carlsson B, Jacobson P, Lonroth H, Maglio C, Naslund I, Pirazzi C, Romeo S, Sjolholm K, Sjostrom E, Wedel H, Svensson PA, Sjostrom L 2012 Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 367:695-704

Panelgesprek - Behandeling van type 2-
diabetes

Verbeteringsfactoren en obstakels in de
dagelijkse praktijk



Forum – Traitement du diabète de type 2

Facteurs d'amélioration et obstacles dans la
pratique quotidienne

Prof. Dr André Scheen
Prof. Dr. Johan Wens
Prof. Apr. Koen Boussery

Prise en charge médicamenteuse efficace du diabète de type 2 en première ligne de soins

Professeur André Scheen

Université de Liège

Chef du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques

CHU Sart Tilman, Liège

Introduction

Le monde assiste actuellement à une véritable pandémie de diabète de type 2 (DT2). Cette évolution inquiétante s'explique essentiellement par le changement radical de notre mode de vie, cumulant une alimentation déséquilibrée et une sédentarité croissante. Il s'agit d'une maladie complexe dans laquelle prédisposition génétique, influences épigénétiques et environnement défavorable jouent un rôle important (1). Le DT2, fortement intriqué avec l'obésité (en particulier sa composante abdominale) et favorisé par l'avancée en âge, est devenu une des maladies chroniques les plus fréquentes dans notre population. Au moins 500.000 personnes sont directement concernées en Belgique, auxquelles il faut ajouter plusieurs centaines de milliers d'autres susceptibles de développer tôt ou tard la maladie en raison d'un cumul de facteurs de risque (2).

Le DT2 s'accompagne d'un taux non négligeable de complications sévères qui handicapent la qualité de vie, hypothèquent l'espérance de vie et grèvent le budget de la sécurité sociale, comme démontré dans l'étude CODE-2 (3). Il suffit, pour s'en persuader, de prendre en compte l'impact des maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), de l'insuffisance rénale chronique pouvant aller jusqu'au stade terminal, des atteintes oculaires avec risque de cécité ou encore de la neuropathie qui, combinée à une artériopathie, peut conduire à des amputations plus ou moins importantes des membres inférieurs. Ce constat catastrophique est dû à un retard dans le diagnostic d'une maladie restée longtemps silencieuse, aux difficultés de bien contrôler l'hyperglycémie au long cours et à la gestion insuffisante des facteurs de risque associés comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et l'hyperagrégation plaquettaire.

Le DT2 est, au vu de sa forte prévalence, une maladie qui doit, prioritairement, être prise en charge par la première ligne de soin. La difficulté est qu'il s'agit d'une maladie bien plus complexe et bien plus malaisée à traiter qu'il peut apparaître au premier abord. Force est de constater que, dans la pratique, de nombreux patients DT2 n'atteignent pas les objectifs thérapeutiques, malgré la disponibilité de médicaments de plus en plus nombreux et onéreux, et sont, dès lors, exposés à des complications, directement ou indirectement, liées à la maladie. Pour différentes raisons, il apparaît que le choix des différents traitements oraux n'est pas toujours optimal, l'intensification des traitements n'est pas réalisée de façon suffisamment rapide (surtout si le recours à des injections devient nécessaire) et l'arrêt de certains médicaments inefficaces ou devenant contre-indiqués n'est pas effectué correctement dans la pratique.

Le but de cette brève mise au point est de faire l'inventaire des raisons de ces échecs, en insistant sur les problématiques de l'inertie et de la non-observance thérapeutiques (4) (Figure 1) et d'essayer d'ébaucher quelques pistes de réflexion quant aux solutions applicables en première ligne.

Analyse des facteurs contribuant à l'échec

1) Facteurs liés à la physiopathologie

Le DT2 est une maladie particulière, caractérisée par un mode d'entrée silencieuse (d'où le diagnostic souvent tardif en l'absence d'un dépistage correct des sujets à risque), par une combinaison d'une insulinosécrétion déficitaire et d'une insulino-résistance et par une évolutivité avec aggravation progressive (liée à un cercle vicieux et à une perte fonctionnelle inexorable de la cellule B) (5). Lorsque le diagnostic est posé (et d'autant plus que celui-ci est tardif), la fonction de la cellule B est déjà bien défaillante et continue à s'épuiser progressivement de telle sorte qu'il est de plus en plus difficile d'atteindre les objectifs d'un bon contrôle glycémique malgré les efforts entrepris. Par ailleurs, la présence d'une insulino-résistance expose le patient DT2 à d'autres pathologies partiellement associées à cette anomalie, en particulier l'hypertension artérielle et la dyslipidémie athérogène (hypertriglycéridémie associée à un taux de cholestérol HDL abaissé), connus comme facteurs de risque cardio-vasculaire (6). La physiopathologie complexe du DT2 fait donc en sorte qu'une approche thérapeutique composite devra être appliquée dans la plupart des cas, non

seulement pour améliorer la sécrétion d'insuline et l'insulinosensibilité, mais aussi pour contrôler les facteurs de risque associés (6).

Un autre facteur contreproductif lié à la physiopathologie du DT2 est l'influence de la glucosurie. Les efforts pour mieux suivre les mesures hygiéno-diététiques et/ou consistant à donner des médicaments anti-hyperglycémiant sont contrecarrés par la réduction de la glucosurie qui s'en suit et qui va (en l'absence d'une réduction concomitante des apports alimentaires) inévitablement ralentir la perte de poids, voire favoriser une prise pondérale, le plus souvent désespérante. Cette évolution délétère exerce une influence négative sur l'insulinorésistance, mais est aussi contre-productive du point de vue psychologique !

2) Facteurs liés à la société

La société moderne favorise une alimentation riche en graisses saturées et en sucres, ainsi qu'une sédentarité de plus en plus marquée, en particulier chez les jeunes. La personne avec un DT2 (ou le sujet à risque de développer la maladie) vit dans cette société et les conseils qui lui sont donnés par les médecins et les paramédicaux vont à l'encontre de l'ambiance générale. Dans ce contexte, suivre au mieux les mesures hygiéno-diététiques, au quotidien, représente un véritable défi qui ne peut être relevé avec succès dans la plupart des cas. Contrer la pandémie de DT2 doit passer par une approche sociétale globale (ce qui implique une sensibilisation des milieux politiques) et ne pourra jamais être un véritable succès si les médecins sont abandonnés seuls face à leurs patients de plus en plus nombreux. Le patient DT2 doit, en effet, faire face, en permanence, à un environnement défavorable, pour ne pas dire « toxique », en plus d'aller à l'encontre de sa propre nature.

3) Facteurs liés au patient

Le patient DT2 a hérité d'un terrain génétique qui le prédispose, d'une part, à une insulino-résistance, d'autre part, à un déficit insulinosécrétoire. De plus, certains événements survenus lors de la vie *in utero* ou très tôt dans l'enfance (appelés facteurs épigénétiques) jouent également un rôle de prédisposition (7). L'ensemble de ces facteurs génétiques et épigénétiques font que certains individus sont véritablement programmés pour développer un DT2, ce qui limite l'impact des différentes thérapeutiques proposées et contribue aux échecs observés de façon répétitive. Cette maladie surviendra plus ou moins tôt dans la vie suivant que le sujet est exposé à un environnement « toxique » ou non. Plus l'approche thérapeutique est tardive, plus le succès sera limité pour les raisons inhérentes à la physiopathologie déjà mentionnées.

Outre son background physiopathologique spécifique, le patient DT2 est également caractérisé par son propre profil psychologique. Une composante à ne pas négliger est la prévalence, souvent sous-estimée, de terrain dépressif dans la population diabétique, une co-pathologie qui entrave le bon suivi des mesures thérapeutiques proposées. La situation du patient diabétique est, en effet, souvent caractérisée par un défaut d'adhérence aux traitements prescrits, phénomène appelé défaut d'observance thérapeutique. Il s'agit là, à n'en pas douter, d'un facteur majeur d'échec, mais généralement sous-estimé jusqu'à présent (8). De multiples facteurs peuvent expliquer cette mauvaise observance et chacun d'entre eux mérite une approche spécifique (Figure 1) (9).

4) Facteurs liés au traitement

Après l'échec des mesures hygiéno-diététiques, divers médicaments peuvent être prescrits pour contrôler l'hyperglycémie (10). Trois grands problèmes peuvent être mis en exergue concernant cette pharmacothérapie du DT2. Tout d'abord, aucun de ces médicaments n'exerce un effet « miraculeux », à savoir est capable de contrôler parfaitement et durablement l'hyperglycémie, sans exposer le sujet à une hypoglycémie. Hélas, on ne dispose pas encore, en diabétologie, de médicament oral aussi efficace que les statines en lipidologie ! Ensuite, un certain nombre de médicaments utilisés pour contrôler la glycémie sont associés à des manifestations indésirables, gênantes et parfois graves. Outre le risque hypoglycémique (bien connu avec l'insuline et les sulfamides), citons l'intolérance digestive de la metformine (privant 15-20 % des individus de ce médicament considéré comme le premier choix), la prise de poids désolante habituellement observée avec les sulfamides, les glitazones et l'insuline, la rétention hydrique (avec risque d'insuffisance cardiaque) et les fractures pouvant survenir avec les glitazones, ... Les nouveaux médicaments, certes plus onéreux, offrent des avantages en ce qui concerne le profil de tolérance au vu des données actuellement disponibles.

Enfin, la plupart des patients doivent tôt ou tard recevoir des combinaisons médicamenteuses pour contrôler la glycémie. Ceci s'explique par le fait que le DT2 a une physiopathologie particulièrement complexe, combinant de nombreuses anomalies touchant une multitude d'organes différents (5). Le nombre de combinaisons possible augmente de façon exponentielle avec la commercialisation de médicaments anti-hyperglycémifiants de plus en plus nombreux, ce qui complexifie l'approche thérapeutique non seulement pour le patient mais aussi pour le médecin (10). Cette évolution peut contribuer à augmenter à la fois l'inertie du médecin, désarmé face à une complexité croissante (11,12), et le défaut d'observance du patient, confronté à une polymédication jugée inacceptable, voire dangereuse (9) (Figure 1).

5) Facteurs liés au médecin

Le médecin de première ligne est souvent désarmé devant la complexité de la problématique du DT2 (surtout s'il n'est pas pris en charge précocement), alors que ce type de diabète avait été (trop) longtemps considéré comme un « petit diabète ». Par ailleurs, de nombreux facteurs, listés succinctement ci-dessus, empêchent l'obtention d'un bon contrôle glycémique, des facteurs physiopathologiques, génétiques, environnementaux, sociétaux, psychologiques, ... Le médecin doit donc faire face à des échecs successifs qui imposent une adaptation, si possible rapide, des options thérapeutiques. Cette stratégie de réaction face à l'échec est cependant problématique. En effet, il apparaît que, dans la pratique, l'introduction d'un nouveau médicament ou la titration de la posologie d'un traitement en cours ne sont appliquées que bien tardivement malgré des taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) nettement trop élevés (11). Ce phénomène est connu sous le nom d'inertie thérapeutique et contribue incontestablement à l'échec final. A nouveau les raisons de cette inertie sont multiples et mérite une analyse précise pour tenter de la réduire au minimum, dans toute la mesure du possible (12) (Figure 1).

Le médecin de première ligne peut aussi être perturbé par la publication d'informations contradictoires quant à l'efficacité et la sécurité de prescrire un traitement plus intensif visant à atteindre les cibles thérapeutiques en termes de taux d'HbA1c (mais aussi de pression artérielle et de lipides). De fait, face à une maladie aussi hétérogène, il est difficile d'obtenir des résultats homogènes dans l'ensemble de la population DT2 et, donc, de faire passer un message univoque, simple et clair. Hélas, une certaine presse n'hésite pas à semer le trouble et à l'entretenir, mettant davantage en avant les risques que les bénéfices des traitements, surtout lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments,. Cette attitude ajoute encore au désarroi ambiant et risque de favoriser une attitude d'abandon de la part du médecin en charge du patient DT2.

6) Facteurs liés au système de soins

Le système des soins peut également participer à l'échec thérapeutique. Certes, la Belgique bénéficie d'un des meilleurs systèmes de soins de santé à travers le monde. Cependant, il existe des barrières à l'obtention d'un succès dans la prise en charge du DT2. Le système de soins donne accès à une approche multidisciplinaire avec accès au remboursement de l'autosurveillance glycémique dans deux conditions, la convention « autogestion du

diabète » (13) et le « trajet de soins. Ces deux systèmes sont, à l'évidence, complémentaires et il faut absolument éviter de les mettre en compétition l'un par rapport à l'autre, comme cela avait été évoqué par certains et parfois mal compris sur le terrain.

Par ailleurs, le système de remboursement des médicaments est efficace, mais complexe, en Belgique. Pour des raisons essentiellement économiques, des barrières sont parfois imposées qui retardent, à l'évidence, le recours à des médicaments qui pourraient s'avérer particulièrement utiles, et donc peuvent également contribuer à l'inertie thérapeutique.

Recherche de solutions pratiques

1) Plaidoyer pour un diagnostic précoce (dépistage)

Alors qu'il est relativement aisé de dépister les patients à risque de DT2 en médecine de première ligne, force est de reconnaître que de nombreux patients (beaucoup trop à vrai dire) sont encore diagnostiqués à un stade tardif de la maladie, soit lorsqu'elle devient symptomatique en raison d'un déséquilibre métabolique important, soit au décours de la survenue d'une complication (infarctus du myocarde, rétinopathie, ...) (2). A ce moment, la capacité insulinosécrétoire est déjà largement entamée et toutes les approches thérapeutiques proposées auront des limitations importantes suite à divers cercles vicieux déjà évoqués. D'un point de vue santé publique, un diagnostic précoce, via le dépistage des patients à risque (antécédents familiaux de DT2, obésité abdominale, marqueurs du syndrome métabolique), serait certainement un progrès majeur dans la prise en charge de la maladie et doit être fait, de toute évidence, par la première ligne de soins (2). Si le diagnostic est précoce, à un moment où l'hyperglycémie est encore modeste, il est assez facile d'obtenir un excellent contrôle métabolique et de le maintenir raisonnablement au long cours.

2) Plaidoyer pour une approche individualisée centrée sur le patient

Les recommandations internationales les plus récentes insistent sur une approche individualisée du traitement, centrée sur le patient (en l'impliquant directement) et ses caractéristiques personnelles (10). Si cette approche paraît idéale en théorie, elle n'est cependant pas aussi aisée à appliquer en pratique, compte tenu de la multitude des facteurs à prendre en compte (dont certains ont été déjà listés ci-dessus). Pour réussir dans cette tâche difficile, il convient d'abord de bien connaître les facteurs à prendre en compte (« savoir »),

de les hiérarchiser en termes de rapport bénéfices/risques (« savoir faire »), enfin d'être en mesure de bien les expliciter au patient pour obtenir son adhésion à l'approche thérapeutique proposée (« savoir être »). La personne diabétique doit être davantage informée, mais aussi responsabilisée dans la prise en charge de sa maladie. La responsabilisation passe peut-être aussi par une certaine contribution financière au traitement, dans le sens où la totale gratuité de tous les médicaments « antidiabétiques » (comme pratiquée actuellement, contrairement aux médicaments pour d'autres pathologies chroniques analogues, comme l'hypertension artérielle par exemple) peut conduire à un certain gaspillage chez le patient non correctement informé et motivé.

Enfin, outre la prise en charge de l'hyperglycémie, il convient d'éviter une vue trop « glucocentrique » et de prendre en charge chaque patient DT2 dans sa globalité en ciblant l'ensemble de ses facteurs de risque cardio-vasculaire (6). Cette approche individualisée nécessite du temps. Alors que le problème devient de plus en plus complexe (sur le plan médical ... et administratif), le temps accordé à la consultation médicale a tendance à se réduire, ce qui ne peut conduire qu'à des imperfections importantes dans le traitement de l'hyperglycémie et la prise en charge globale.

3) Plaidoyer pour une éducation thérapeutique des soignés et des soignants

Dans une maladie chronique complexe comme le DT2, caractérisée par une haute prévalence, un traitement pharmacologique faisant appel à une polymédication, un risque élevé de morbi-mortalité et une implication nécessaire du patient, l'éducation thérapeutique des soignants et des soignés est indispensable. L'éducation thérapeutique comprend un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active la maladie, les soins et la surveillance, en partenariat avec les soignants (14).

Vérifier régulièrement l'adhérence au traitement proposé est indispensable, mais cette tâche qui peut paraître banale, est bien trop peu réalisée en pratique. Tout d'échec du traitement, quel qu'il soit, doit, en première intention, faire émettre l'hypothèse d'une mauvaise observance au traitement (Figure 1). L'éducation thérapeutique, si elle est correctement effectuée, contribuera à réduire cette problématique, mais, à nouveau, cette stratégie implique de consacrer du temps et ce temps doit être honoré à sa juste valeur (14). Reconnue en France, l'éducation thérapeutique ne l'est pas encore en Belgique.

4) Plaidoyer pour une approche en équipe multidisciplinaire

La médecine générale a longtemps été pratiquée « en solo » dans notre pays. Face aux changements rapides de notre société et à l'accès à des approches pharmaco-thérapeutiques en nombre croissant, cette pratique médicale individuelle a de plus en plus de difficultés à faire face aux divers problèmes rencontrés. Il est, sans doute, devenu vraiment malaisé pour un médecin généraliste de bien connaître toutes les subtilités d'une prise en charge globale optimisée d'un patient DT2, alors qu'il doit, par ailleurs, maîtriser également toutes les subtilités du traitement de dizaines d'autres pathologies, également complexes. Dès lors, il apparaît de plus en plus évident qu'une des solutions est que le médecin généraliste de première ligne puisse s'intéresser plus spécifiquement à cette pathologie complexe hautement prévalente qu'est le DT2 (d'où l'intérêt d'une médecine de groupe permettant une certaine orientation des centres d'intérêt de chaque médecin de l'équipe). Il est également intéressant que le médecin de première ligne (comme l'endocrino-diabétologue, à vrai dire) soit aidé dans sa tâche par une équipe multidisciplinaire comprenant des paramédicaux ayant bénéficié d'une formation spécifique centrée sur la prise en charge du DT2 et pouvant rapidement acquérir une large expérience dans ce domaine en y consacrant la plus grande partie de leur pratique professionnelle.

5) Plaidoyer pour un contrôle de qualité et un échelonnement des soins

Plusieurs études ont montré que des stratégies visant à augmenter la qualité des soins permettent, de fait, d'améliorer le taux de succès dans la prise en charge du DT2 (15). Diverses solutions ont été tentées dans différents pays comme le « benchmarking, le « pay-for-performance », ... La méthode du « benchmarking » est déjà fonctionnelle dans les centres bénéficiant de la convention autogestion du diabète avec l'Initiative pour la Promotion de la Qualité et Epidémiologie du Diabète sucré (IPQED) (16). S'il convient d'implémenter ces différentes approches dans notre pays et comment le faire en médecine de première ligne sans entraîner des effets contre-productifs méritent certainement une réflexion approfondie.

Le DT2 est une maladie évolutive qui, tôt ou tard, devra bénéficier d'un traitement relativement complexe qui imposera le recours à des injections d'insuline, à des incrétinomimétiques injectables, voire à la chirurgie bariatrique (appelée aussi maintenant chirurgie métabolique). Il s'agit souvent d'un choix difficile qui implique la prise en compte de nombreux facteurs qui peuvent être difficilement maîtrisés par un médecin de première ligne qui n'a pas suffisamment d'expérience dans le domaine. Un système de type « shared-care » doit donc être mis en place pour le plus grand bénéfice du patient. Dans ce système,

généralistes et spécialistes doivent devenir des partenaires de soins et non des concurrents. Des expériences pilotes, à l'étranger et en Belgique, ont déjà montré les avantages de ce « shared-care » dont la généralisation mérite cependant une attention toute particulière (17,18). De ce point de vue, le système des trajets de soins offre une ouverture, mais mérite certainement d'être optimisé au vu des nombreuses lacunes observées dans son fonctionnement actuel.

La société moderne offre de nouveaux moyens technologiques dont il faudra sans doute mieux tirer profit pour faire face aux difficultés rencontrées dans la gestion du DT2. En exploitant au mieux le recours aux systèmes de communication électronique et de télémédecine, soignants et soignés peuvent être mieux informés et guidés. Ceci devrait contribuer à améliorer la qualité des soins au patient DT2 par des systèmes de feedback visant à optimiser la prise en charge (eHealth) (19).

6) Plaidoyer pour une simplification administrative

Le système belge des soins de santé implique une complexité administrative qui, à terme, risque de saboter la véritable approche médicale et entraver une bonne relation médecin-malade. En effet, le médecin est de plus en plus appelé à raisonner en termes de réglementation plutôt que de consacrer sa réflexion au patient proprement dit. La multiplicité des nouvelles approches thérapeutiques, plus onéreuses par ailleurs, a conduit à des réglementations spécifiques de plus en plus compliquées qui augmentent considérablement la charge administrative et risquent de favoriser à la fois l'inertie thérapeutique (ou le non respect des règles) de la part du médecin et le défaut d'observance de la part du patient (Figure 1). Si une certaine rigueur budgétaire doit inévitablement être maintenue, une simplification des règles applicables sur le terrain doit cependant représenter un objectif prioritaire dans le futur. Concilier une simplification administrative et les contraintes budgétaires ne pourra se réaliser que si médecins, paramédicaux et patients DT2 allient leurs efforts dans une approche aussi rationnelle et factuelle que possible de la maladie.

Conclusions

Le DT2 est une maladie complexe dont le traitement est initialement assez simple, mais qui va se compliquer inexorablement avec le temps. Tout traitement a une certaine efficacité, mais pas chez tous les patients (bons répondeurs versus mauvais répondeurs), pas indéfiniment et pas sans manifestations indésirables. Hélas, tant qu'à présent, il n'est guère

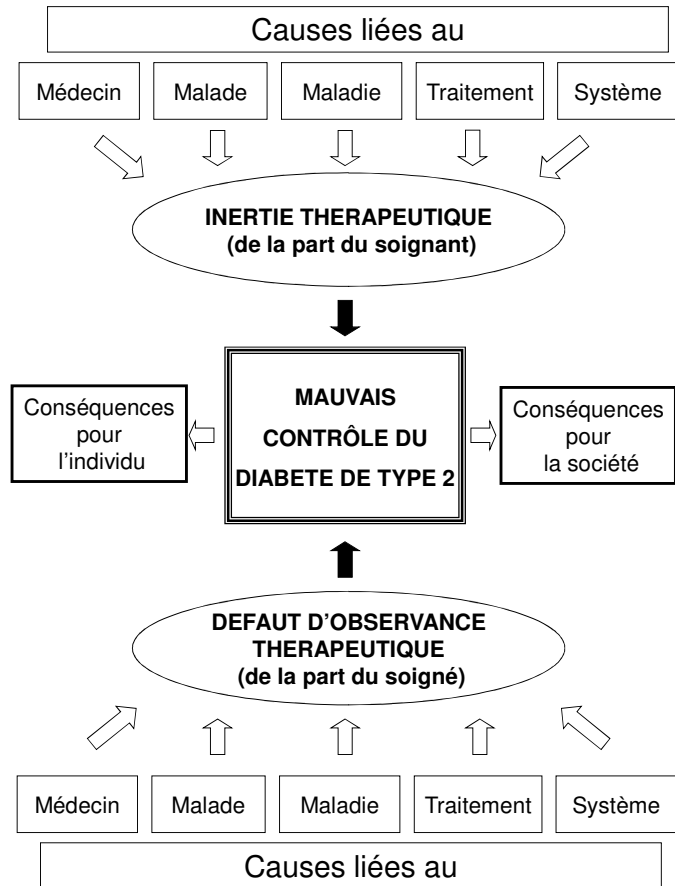
possible de décider quel traitement sera, à coup sûr, efficace et bien toléré chez un patient particulier. Il convient souvent, hélas, de procéder par l'approche « essais/erreurs ». Patients et médecins confrontés à cette maladie doivent faire face à des échecs successifs, ce que ni les uns ni les autres n'apprécient. Le risque inhérent à cette situation réside dans un accord mutuel tacite, gelant la situation alors qu'elle est non satisfaisante et potentiellement dangereuse. L'inertie thérapeutique des médecins et le défaut d'observance des patients contribuent au mauvais contrôle glycémique souvent observé (Figure 1). Seule une éducation thérapeutique des soignants et des soignés pourra apporter une solution à ce problème, dans une approche multidisciplinaire avec l'aide des paramédicaux et la collaboration entre médecins de première ligne et médecins spécialistes en endocrino-diabétologie, à l'intérieur d'un système soins bien organisé sans être trop coercitif.

Bibliographie

- 1) Scheen AJ, Paquot N. Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège* 2012, 67, 326-331.
- 2) Scheen AJ, Giet D. Prévention du diabète de type 2 : un nouveau défi de santé publique. *Rev Med Liège*, 2005, 60, 383-390.
- 3) Wallemacq C, Van Gaal L, Scheen AJ. Le coût du diabète de type 2 : résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, 60, 278-284.
- 4) Scheen AJ, Giet D. Editorial. Cibler l'inertie et le défaut d'observance thérapeutiques : nouveau défi pour améliorer les performances de la pratique médicale. *Rev Med Liège* 2010, 65, 229-231.
- 5) Fery F, Paquot N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2005, 60, 361-368.
- 6) Scheen AJ, Van Gaal LF. Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique: plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*. 2005, 60, 566-571.
- 7) Scheen AJ, Junien C. Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège* 2012, 67, 250-257.
- 8) Paquot N. Effets néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev Med Liège* 2010, 65, 326-331.

- 9) Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège* 2010, 65, 239-245.
- 10) Inzucchi SE, Bergenstal RM., Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012, 55, 1577-1596.
- 11) Philips JC, Scheen AJ. Inertie clinique dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 : quelles solutions proposer? *Rev Med Liège* 2010, 65, 318-325.
- 12) Scheen AJ. Inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège* 2010, 65, 232-238.
- 13) Nobels F, Scheen AJ. Le rôle des centres de convention du diabète en Belgique. *Rev Med Liège* 2005,60, 619-623.
- 14) Scheen AJ, Bourguignon JP, Guillaume M, Membres du programme EDUDORA². L'éducation thérapeutique : une solution pour vaincre l'inertie clinique et le défaut 'observance. *Rev Med Liège* 2010, 65, 250-255.
- 15) Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379, 2252-2261.
- 16) Nobels F, Debacker N, Scheen AJ; Conseil Scientifique d'IPQED. L'initiative pour la promotion de la qualité et épidémiologie du diabète sucré (IPQED). *Rev Med Liège* 2005,60, 624-627.
- 17) Goderis G, Borgermans L, Heyrman J, et al. Type 2 diabetes in primary care in Belgium: need for structured shared care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117, 367-372.
- 18) Sunaert P, Bastiaens H, Feyen L, et al. Implementation of a program for type 2 diabetes based on the Chronic Care Model in a hospital-centered health care system: "the Belgian experience". *BMC Health Serv Res* 2009, 9, 152.
- 19) Ceriello A, Barkai L, Christiansen JS, et al. Diabetes as a case study of chronic disease management with a personalized approach: The role of a structured feedback loop. *Diabetes Res Clin Pract* 2012, 98, 5-10.

Figure 1 : Rôle de l'inertie du médecin et de la non-observance du patient dans l'échec thérapeutique concernant la prise en charge du diabète de type 2 (adapté de la référence 4).





Consensusvergadering:

Doelmatige medicamenteuze behandeling bij type 2-diabetes in de eerstelijnsgezondheidszorg

Vorbereiding voor het afsluitende debat:

Vraagstelling

binnen uw praktijk:

- welke obstakels komt u tegen bij de behandeling van type 2 diabetes?
 - hoe evalueert u de therapietrouw van uw patiënt?
 - hoe kunt u de behandeling van type 2 diabetes verbeteren?
-

Vraag 1: welke obstakels komt u tegen bij de behandeling van type 2 diabetes?

Vanuit oogpunt huisarts:

1. Richtlijnen zijn beschikbaar en gekend maar kunnen moeilijk worden opgevolgd
2. Een "diabetesraadpleging" vraagt tijd... aftoetsen van problemen, klinisch onderzoek, informatie en educatie, medicatiebeleid, preventiebeleid, holistische benadering (psycho-sociaal), ...
3. Personen met diabetes dienen vaak "dubbel" op raadpleging te komen: 1 maal voor bloedafname, dan terug voor bespreken. Dit wordt niet steeds optimaal aanvaard waardoor de bespreking van de resultaten per telefoon gebeurt
4. Betaling per prestatie: eenheidsprijs voor "consult-wat-dan-ook..."
5. Remgeld voor noodzakelijke prestaties... dit is remmen van noodzakelijke zorg eerder dan remmen van misbruik
6. Het lijkt moeilijk voor mensen met diabetes om expliciet naar de huisarts te komen voor de diabetesbehandeling, meestal is er een raadpleging wegens een klacht, waarbij "voorschriftjes" gevraagd worden...
7. Het lijkt moeilijk voor mensen met diabetes om zelf verantwoordelijkheid op te nemen, men is een paternalistische benadering gewend
8. Indien "diabetes" ervaren wordt als een "ziekte", dan is er vaak een keuze om het beleid te laten bepalen door de "ziekte-specialist"
9. Gebrek aan taakafspraken tussen de lijnen
10. Gebrek aan waardering voor elkaars expertises

Vraag 2: hoe evalueert u therapietrouw van uw patiënt?

Vanuit oogpunt huisarts:

- Door gesprek met de patiënt (holistische benadering)
- Nadruk op gedeelde verantwoordelijkheid waarbij de medische expertise bij de arts berust, maar de "levens"-expertise bij de persoon zelf
- Tijds kader waarbinnen de persoon met diabetes de praktijk bezoekt
- Software vanuit EMD dat duidelijk aangeeft of de patiënt langer is weggebleven dan de periode die voorzien werd met medicatie

Vraag 3: hoe kan de behandeling van type 2 diabetes verbeterd worden?

Vanuit oogpunt van de huisarts

- Binnen actueel kader werken veel huisartsen erg goed

Wat kan beter? Er is nood aan ...

1. een Nationaal Diabetesplan waarin de krijtlijnen en de strategische doelstellingen voor de volgende 10 tot 20 jaar in beschreven staan
2. initiatieven vanuit de gemeenschap die aanzetten tot meer gezonde levenswijze
3. een gezonde woon-, school- en werkomgeving waar leefstijlaanpassingen kunnen gebeuren zonder stigma of discriminatie en waar zelfzorgmanagement gestimuleerd wordt
4. educatie, educatie, educatie vanaf het begin
5. informatie voor zorgplanning en kwaliteitsondersteuning
6. betere omkadering van de huisarts en de huisartsenpraktijk: verdere inspanningen voor betere praktijkorganisatie met verdere taakdelegatie (secretariaat, praktijkassistentie,...). Dit zal investeringen vergen in de eerste lijn, waar er thans vooral investeringen gebeuren in de ziekenhuissector
7. financieringsmodel met afschaffing van remgeld wanneer zorg noodzakelijk is en stimulansen voor kwaliteitswerk eerder dan voor het aantal prestaties
8. Naast de noodzakelijke financiële herwaardering van de huisarts, is er dringend nood aan inhoudelijke herwaardering van de huisarts, waarbij mensen leren
 - hoe goed opgeleid de jonge en gemotiveerde huisarts wel is
 - welke taken die allemaal perfect aankan
9. erkenning van de psychologie als integraal deelaspect van diabeteszorg/chronische zorg
10. optimaliseren van de verstandhouding tussen de verschillende partners

**BEHANDELING VAN TYPE 2 DIABETES: VERBETERINGSFACTOREN EN OBSTAKELS IN DE
DAGELIJKSE PRAKTIJK?**

**PROF. DR. APR. KOEN BOUSSERY
EENHEID FARMACEUTISCHE ZORG – UNIVERSITEIT GENT**

**Harelbekestraat 72
9000 Gent
Koen.Boussery@UGent.be**

1. OBSTAKELS IN DE BEHANDELING VAN TYPE 2 DIABETES

Vanuit apothekstandpunt stellen wij volgende obstakels vast:

- onvoldoende therapietrouw t.o.v. de medicatie
- optreden van hypoglycemie
- onvoldoende griepvaccinatiegraad

1.1. Therapietrouw t.o.v. de medicatie

Therapietrouw wordt gedefinieerd als 'de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij heeft gemaakt met zijn behandelaar'. Uit de literatuur blijkt dat therapieontrouw bij chronische patiënten een substantieel probleem is. Zo'n 30 à 50% van de chronisch zieken nemen hun geneesmiddelen niet zoals voorgeschreven [1]. Specifiek voor type 2 diabetes stelde men vast dat de therapietrouw t.o.v. orale antidiabetica tussen de 36% en 93% ligt, en de therapietrouw t.o.v. insuline 62%-64% bedraagt [2].

Therapieontrouw heeft in de eerste plaats gevolgen voor de effectiviteit van de behandeling. Zo stelde een studie bij 11532 type 2 diabetes patiënten vast dat therapieontrouw t.o.v. de medicatie geassocieerd was met een hogere HbA_{1c}, een hogere systolische en diastolische bloeddruk, en hogere LDL cholesterol spiegels. Daarnaast was therapieontrouw ook geassocieerd met een hoger risico op 'all-cause' hospitalisatie en een hogere 'all-cause' mortaliteit [3]. Van een goede therapietrouw daarentegen is aangetoond dat het tot een betere glycemische controle (HbA_{1c}) leidt [4,5].

Daarnaast is ook aangetoond dat een goede therapietrouw de kosten voor de behandeling van type 2 diabetespatiënten doet dalen. Een studie (n=775) stelde vast dat elke 10%-toename van de therapietrouw de jaarlijkse gezondheidszorgkosten met 8.6-28.9% doet dalen [6]. Een andere studie bevestigde dat een goede therapietrouw t.o.v. de diabetesmedicatie geassocieerd is met lage ziektegerelateerde medische kosten. Belangrijk hierbij was dat de hogere kosten van de medicatie (door de hogere therapietrouw) gecompenseerd werden door de lagere gezondheidszorgkosten, en dat er aldus een netto-reductie van de totale gezondheidszorgkosten was [7].

Als besluit kunnen we dus stellen dat therapietrouw t.o.v. medicatie bij diabetespatiënten de klinische outcomes verbetert en de kosten verlaagt.

1.1.1. Types therapieontrouw

Diverse factoren kunnen invloed hebben op de therapietrouw (zie Tabel 1). Men dient zich te realiseren dat de oorzaken zowel bij de patiënt als bij de zorgverleners kunnen liggen. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen *niet-intentionele* en *intentionele* therapieontrouw [8].

Tabel 1: Voorbeelden van niet-intentionele en intentionele factoren voor therapieontrouw [8].

Niet-intentionele factoren	intentionele factoren
vergeetachtigheid (bv. door complexe doseerschema's, polyfarmacie)	patiënt ervaart behandeling als niet-noodzakelijk (bv. asymptomatische aandoening)
beperkt vermogen om de behandeling te begrijpen	negatieve attitude ten aanzien van specifiek voorgeschreven geneesmiddel
onherkenbaarheid geneesmiddel	zorgen om geneesmiddel (bijwerkingen, afhankelijkheid, verslaving)
kosten behandeling (bijbetaling)	gebrek aan vertrouwen in behandeling
analfabetisme	kennisgebrek
slechtiendheid	aandoening wordt als stigmatiserend gezien

Bij **niet-intentionele therapieontrouw** zijn er barrières voor patiënten waardoor ze hun geneesmiddelen niet conform de gemaakte afspraak gebruiken. Een oorzaak kan vergeetachtigheid zijn. Dit hangt onder meer samen met de complexiteit van het doseerschema. Zorgverleners kunnen therapieontrouw in de hand werken door complexe doseerschema's voor te schrijven. Ingewikkelde doseerschema's kunnen ook voorkomen bij polyfarmacie, waaronder in de praktijk veelal het gebruik van vijf of meer geneesmiddelen wordt verstaan. Zorgverleners dienen zich te allen tijde af te vragen of een behandeling haalbaar is, of een behandeling past bij de dagelijkse routine van een patiënt en bij diens verwachtingen en voorkeuren. Langwerkende preparaten kunnen daarentegen het aantal inname momenten terugdringen en in theorie therapietrouw bevorderen, maar het is onbekend of dit de werkzaamheid van de behandeling op harde eindpunten verbetert. Een beperkt vermogen om de behandeling te begrijpen kan eveneens een oorzaak zijn voor therapieontrouw. Met andere woorden, weet de patiënt waarom en hoe hij het geneesmiddel moet gebruiken? Voorlichting door zorgverleners over de aandoening en de effecten en de bijwerkingen van de behandeling kan daarbij van belang zijn. Onherkenbaarheid van het geneesmiddel, zowel wat betreft de verpakking als het uiterlijk van de tablet of capsule, kan eveneens leiden tot therapieontrouw (bv. bij wisselingen tussen generieken). Andere mogelijke redenen voor therapieontrouw zijn analfabetisme, slechtiendheid of de kosten van een behandeling [8].

Bij **intentionele therapieontrouw** nemen patiënten doelbewust de geneesmiddelen niet in conform het voorschrift, bijvoorbeeld als zij alleen geneesmiddelen innemen bij klachten. Deze acties worden gevoed door subjectieve normen en de attitude die patiënten hebben ten aanzien van de aandoening en de behandeling. De afweging tussen de noodzaak om het geneesmiddel te gebruiken, met name bij chronisch gebruik, en de zorgen om mogelijke bijwerkingen (bv. door de bijsluiter) en nadelige effecten van de behandeling, zoals afhankelijkheid, verslaving, maskering van andere aandoeningen of afname van effectiviteit op de lange termijn spelen daarbij een rol. Voorts kan geneesmiddelengebruik door de patiënt worden beschouwd als stigmatiserend of kan het de patiënt herinneren aan het ziek zijn. Ook kan behandeling van asymptomatische aandoeningen of primaire preventieve therapie als minder noodzakelijk worden beschouwd, zodat patiënten minder trouw hun geneesmiddelen gebruiken. Contact tussen de patiënt en de zorgverleners kan inzicht verschaffen in de subjectieve normen en voorlichting kan de therapietrouw bevorderen [8].

1.1.2. Wanneer ontstaat therapieontrouw?

Uit de literatuur blijkt dat therapieontrouw vaak kort na opstarten van de medicatie ontstaat. Zo toonde een observationele studie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk bij 258 patiënten die net startten met een nieuw chronisch geneesmiddel (o.a. ter behandeling van diabetes), aan dat ongeveer een derde van de patiënten 10 dagen na opstart van de medicatie al niet meer therapietrouw was. In ongeveer de helft van de gevallen bleek het om intentionele therapieontrouw te gaan, de andere helft was niet-intentioneel. Daarnaast bleek twee derde van de patiënten (66%) problemen te ondervinden met de medicatie (zie Tabel 2 voor een overzicht van de aard van de problemen). Ongeveer 60% gaf ook aan meer informatie te willen over het geneesmiddel. Hieruit werd besloten dat de begeleiding van patiënten die starten met een nieuw chronisch geneesmiddel beter moet [9].

Tabel 2: Voorbeelden van problemen met de nieuwe opgestarte medicatie [9].

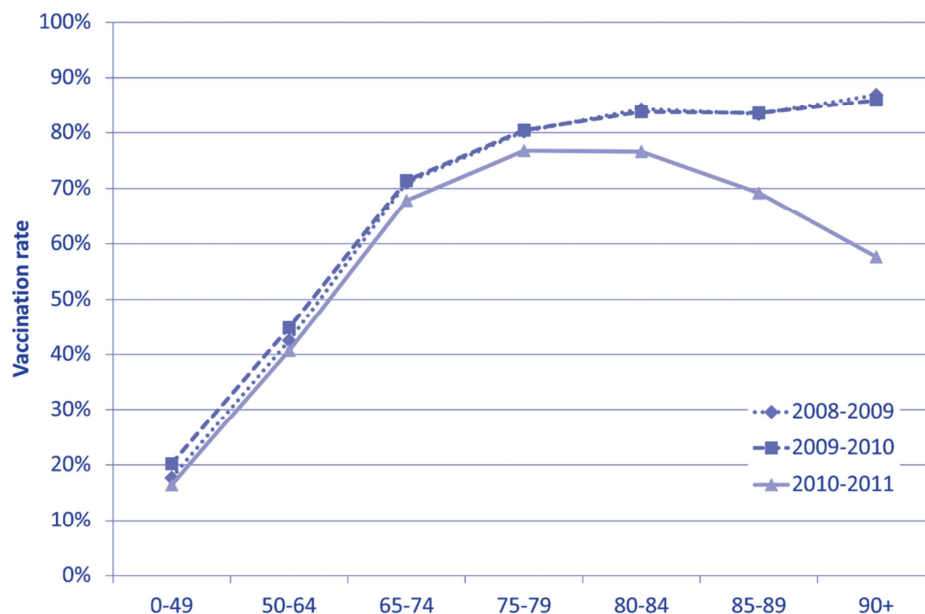
Nature of problem	Examples
Side effects	Numbness, oral thrush, nausea, vomiting, giddiness Stopped taking new medicine because of side effects
Concerns	Not keen – don't believe in taking pills Worried about taking new medicine, for example because of previous side effects, allergy, potential interactions
Practical aspects	Tablets difficult to swallow Hard to remember complicated regime Have to take half a tablet and hard to break accurately

1.2. OPTREDEN VAN HYPOGLYCEMIE

In juni 2012 verscheen in The Lancet een publicatie die stelde dat de perceptie dat hypoglycemie weinig relevant is bij type 2 diabetespatiënten onjuist is. Hypoglycemie is bij type 2 diabetes geassocieerd met extra kosten, verminderde productiviteit, en verhoogde morbiditeit en mortaliteit [10]. Een studie naar spoeddienstbezoeken (al dan niet gevolgd door een ziekenhuisopname) ten gevolge van bijwerkingen van geneesmiddelen ('adverse drug events') toonde aan dat bloedglucoseverlagende middelen de tweede meest voorkomende geneesmiddelengroep waren betrokken bij dergelijke hospitalisaties; in 94.6% van deze gevallen ging het om hypoglycemie. 13.9% van alle hospitalisaties in deze studie waren veroorzaakt door insulines, en 10.7% door orale antidiabetica [11]. Een Nederlandse studie - de 'Hospital Admissions Related to Medication' (HARM) studie - toonde aan dat bloedglucoseverlagende middelen verantwoordelijk waren voor 12.3% van de vermijdbare geneesmiddelgerelateerde ziekenhuisopnames [12].

1.3. GRIEPPVACCINATIEGRAAD

De Hoge Gezondheidsraad adviseert influenzavaccinatie bij alle diabetespatiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden, omdat dit het risico op ernstige complicaties van influenza kan reduceren [13]. Uit de vaccinatiecijfers van de voorbije seizoenen blijkt echter dat de vaccinatiegraad vooral bij diabetes jonger dan 65 jaar voor verbetering vatbaar is (Figuur 1). Om de vaccinatiegraad te verhogen (niet specifiek bij diabetes, maar bij alle risicogroepen) organiseert het Vlaams Instituut voor Gezondheidspromotie en Ziektepreventie (VIGeZ) sinds 2004 een uniforme griepvaccinatiecampagne via o.a. huisartsen en apothekers.



Figuur 1: Griepvaccinatiegraad bij diabetici per leeftijd in de seizoenen 2008-09, 2009-10 en 2010-11. (Bron: Dienst Statistiek, APB)

2. HOE THERAPIETROUW EVALUEREN?

Er worden directe en indirecte meetmethoden onderscheiden. Directe methoden (zie Tabel 3), zoals het meten van geneesmiddelenconcentraties of biologische markers in het bloed, geven objectieve uitkomsten, maar zijn vaak kostbaar, onderhevig aan interindividuele variatie en kunnen worden beïnvloed door de zogenoemde 'witte jassen'-therapietrouw, waarmee wordt bedoeld dat de terapietrouw verbetert vlak voor het geplande arts-patiëntcontact. Met behulp van vragenlijsten, een patiëntendagboek of door het aantal tabletten te tellen kan op een indirecte manier (zie Tabel 4) de terapietrouw worden gemeten. Ofschoon deze methoden betrekkelijk eenvoudig zijn uit te voeren, kunnen de uitkomsten worden gemanipuleerd door de patiënt wat een overschatting van de terapietrouw kan geven [8].

Om op een relatief eenvoudige manier inzicht te krijgen in het medicatiegebruik van alle geneesmiddelen die een patiënt gebruikt, kunnen de aflevergegevens van de officina-apotheek worden gebruikt. Een dergelijke methode kan voor de praktijk nuttig zijn en heeft als bijkomend voordeel dat over een lange periode en bij grote patiëntengroepen terapietrouw kan worden gemeten, met name ook de continuïteit. Een maat hiervoor is de zogenoemde 'Medication Possession Ratio' (MPR), ofwel het aantal dagen waarvoor medicatie is afgehaald bij de apotheek gedeeld door het aantal dagen waarop de medicatie zou moeten worden gebruikt. Doorgaans wordt een MPR van 80% of hoger als terapietrouw beschouwd, een percentage dat op basis van consensus is gekozen [8].

Tabel 3: Overzicht van **directe methoden** om terapietrouw te meten [8].

Methoden om terapietrouw te meten	voordelen	nadelen
bloedconcentratiebepaling van geneesmiddel	objectieve maat	interindividuele variatie, overschatting effect door witte jassen-therapietrouw, kostbare en invasieve methode
meten van biologische markers	objectieve maat; kan in klinische onderzoeken ook placebo meten	kostbare en invasieve methode

Tabel 4: Overzicht van **indirecte methoden** om therapietrouw te meten [8].

Methode om therapietrouw te meten	voordelen	nadelen
vragenlijsten/patiëntenrapportages	eenvoudige en goedkope methode	resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
patiëntendagboek	aanvullende inzichten bij therapieontrouw	resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
tabletten tellen	objectieve methode, kwantificeerbaar en eenvoudig uit te voeren	resultaten zijn eenvoudig te manipuleren
aflevergegevens van openbare apotheek	objectieve en eenvoudig uit te voeren methode	aflevering betekent niet dat doseerschema wordt gevolgd, vereist een gesloten apotheekstelsel.
bepaling van klinische respons	eenvoudig uit te voeren methode	factoren anders dan therapietrouw kunnen klinische respons beïnvloeden
meten van fysiologische parameters (bv. bloeddruk)	eenvoudig uit te voeren methode	factoren anders dan therapietrouw kunnen parameter beïnvloeden
elektronische meet-systemen	precies, eenvoudig kwantificeerbaar en kan innamepatronen onderscheiden, direct interveniëren is mogelijk	relatief kostbare methode, vereist infrastructuur

Specifiek in de officina-apotheek kunnen voornamelijk volgende methoden aangewend worden:

- aflevergegevens van de apotheek
- zelfrapportering door de patiënt

Daarbij kunnen de aflevergegevens een eerste indicatie vormen voor de apotheker. Wanneer die op een onvoldoende therapietrouw wijzen kan vervolgens navraag gedaan worden bij de patiënt. De NICE richtlijn omtrent therapietrouw raadt aan om op een open, niet-veroordelende manier te vragen naar het medicatie-innamegedrag (bv. tijdelijk stoppen van de medicatie, dosissen overslaan/verhogen/verlagen, inname vergeten...) en om daarbij een welbepaalde periode te specificeren (bv. tijdens de voorbije week of maand) [1].

3. HOE DE BEHANDELING VAN TYPE 2 DIABETES VERBETEREN?

3.1. THERAPIETROUW T.O.V. MEDICATIE VERBETEREN

Uit punt 1.1.2. bleek dat: (i) therapieontrouw reeds kort na opstarten van de medicatie optreedt, (ii) veel patiënten problemen ondervinden met hun nieuwe medicatie, en (iii) veel patiënten graag meer informatie wensen over hun nieuwe medicatie. Aanvullend op de begeleiding door de voorschrijvende arts, kan de officina-apotheker bijdragen aan een betere therapietrouw via een 3-ledige strategie:

- geprotocolleerde eerste uitgiftebegeleiding
- extra opvolging 2 en 4 weken na de eerste uitgifte ('New Medicine Service')
- elektronische reminders als geheugensteun voor de patiënt

3.1.1. Geprotocolleerde eerste uitgiftebegeleiding

Een eerste uitgifte begeleiding (EUB) wordt gedefinieerd als het verstrekken van mondelinge en schriftelijke informatie aan de patiënt wanneer deze voor het eerst een bepaald geneesmiddel gaat gebruiken of wanneer het langer dan 6 maand geleden is dat de patiënt dit geneesmiddel gebruikte. Het doel van een EUB is de patiënt in te lichten over de werking en het gebruik van een geneesmiddel zodat de patiënt het geneesmiddel op een correcte en veilige manier kan gebruiken. Onderzoek heeft aangetoond dat het verstrekken van EUB een positief effect heeft op therapietrouw.

De informatie die verstrekt wordt dient wetenschappelijk gefundeerd te zijn, en omvat een aantal vaste aandachtspunten: (1) doel en werking van het geneesmiddel, (2) gebruiksinstructies, (3) relevante bijwerkingen (en wat te doen wanneer ze optreden), (4) belang therapietrouw benadrukken, en (5) specifieke aandachtspunten (bv. invloed van voedsel/alcohol, invloed op rijvaardigheid, bewaaromstandigheden). Om een efficiënte informatieoverdracht te garanderen dient de informatie zowel mondeling als schriftelijk (a.d.h.v. een patiëntfolder) verstrekt te worden aan de patiënt. De verstrekte zorg dient ook geregistreerd te worden in het patiëntdossier, zodat dit een basis vormt voor de verdere opvolging van de patiënt. Idealiter verloopt een EUB op basis van een protocol, dit zorgt voor een standaardisering van de zorgverstrekking in de apotheek en kan daarnaast ook de implementatie van EUB in de praktijk bevorderen. Bovendien bieden dergelijke protocollen de mogelijkheid concrete taakafspraken te maken met de voorschrijvende artsen. In Nederland en in ons land in de apotheken van de Christelijke Mutualiteiten wordt reeds geprotocolleerde EUB verstrekt.

Uit een masterproefonderzoek uitgevoerd aan de UGent (academiejaar 2011-2012) blijkt dat de EUB van orale antidiabetica momenteel niet optimaal is. De verstrekte informatie verloopt niet gestructureerd, er worden vaak geen werkafspraken gemaakt over EUB binnen het apotheekteam en items zoals doel en werking van het geneesmiddel of bijwerkingen komen in veel apotheken niet aan bod. Ook het meegeven van schriftelijke geneesmiddelinformatie is beperkt [14]. Uit onderzoek blijkt nochtans dat er bij diabetespatiënten nood is aan meer informatie over hun medicatie. Zo toonden Lamberts et al. (2010) aan dat de informatiebehoefte van patiënten die starten met orale antidiabetica niet volledig vervuld wordt door de arts. Tijdens een arts-consultatie ligt de focus immers op de diagnose en de aandoening, eerder dan op de medicatie. Patiënten geven aan meer toelichting te willen over de medicatie en meer geneesmiddelgerelateerde zaken (zoals therapietrouw) te willen bespreken. Uit deze studie bleek ook dat apothekers door patiënten erkend worden omwille van hun expertise, maar vaak wel aanzien worden als verkopers van geneesmiddelen. Het is dus een uitdaging voor apothekers om ervoor te zorgen dat ze meer aanzien worden als zorgverleners en dat ze activiteiten omtrent farmaceutische zorg verder ontwikkelen [15].

3.1.2. New Medicine Service

In het Verenigd Koninkrijk werd een eenvoudige, patiëntgerichte ('patient-centered') interventie ontwikkeld, die mikte op een vroegtijdige detectie en aanpak van therapieontrouw. Deze interventie hield in dat de apotheker de patiënt opbelde twee weken na opstart van een nieuw chronisch geneesmiddel. Tijdens dit telefoongesprek vroeg de apotheker naar medicatie-gerelateerde problemen, therapietrouw en of de patiënt verdere informatie over het geneesmiddel wenste (dit gesprek verliep a.d.h.v. een semi-gestructureerd interviewprotocol). De apotheker verstrekte informatie of advies in functie van de vragen en bezorgdheden van de patiënt, en verwees de patiënt terug door naar de voorschrijvende arts indien nodig. Een gerandomiseerde gecontroleerde studie bij 500 patiënten toonde aan dat 4 weken na opstart van de medicatie:

- therapieontrouw significant lager was in de interventiegroep dan in de controlegroep (9% vs. 16%, $p=0.032$)
- problemen met de medicatie significant minder frequent voorkwamen in de interventiegroep (23%) dan in de controlegroep (34%) ($p=0.021$)
- patiënten uit de interventiegroep significant meer overtuigd waren van de noodzaak van de medicatie dan patiënten uit de controlegroep ($p=0.007$) [16].

Het telefoongesprek duurde ongeveer 12 minuten (mediaan) [16].

Vervolgens werd ook de kosten-effectiviteit van deze service onderzocht. Als kosten werden alle gezondheidszorg-gerelateerde kosten (bv. kost artsbezoek of hospitalisatie) beschouwd, en voor de effectiviteit werd gekeken naar het aantal therapietrouwe patiënten. Tabel 5 geeft een vergelijking van de kosten tussen controle- en interventiegroep weer. Hieruit blijkt dat in de interventiegroep de totale kosten (= National Health Service¹ (NHS) kosten + interventiekosten) significant lager waren dan in de controlegroep ($p<0.00001$). De gemiddelde Incrementele Cost Effectiveness Ratio (ICER), uitgedrukt als de kost per extra therapietrouwe patiënt, bedroeg -2168 £. Dit betekent dat de interventie effectiever en minder duur is dan de standaardzorg [17].

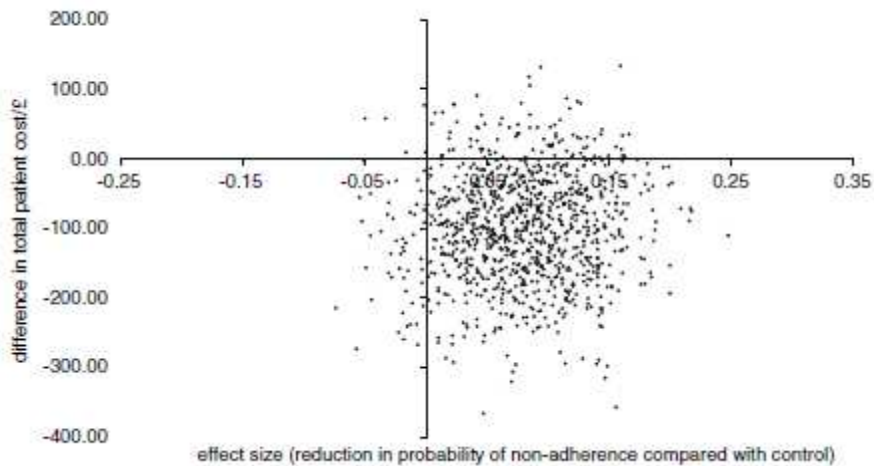
Tabel 5: Vergelijking kosten interventie- versus controlegroep [17].

Cost parameter	Cost per unit resource use (£)[22, 23]	Control (n = 118) (£)	Intervention (£) (n = 87)
Mean GP costs (median, range)	21	26.3 (21.0, 0–63.0)	23.2 (21.0, 0–63.0)
Mean Accident and Emergency costs (median, range)	100	10.1 (0, 0–300)	2.3 (0, 0–100)
Mean outpatient costs (median, range)	251	97.8 (0, 0–753)	98.1 (0, 0–502)
Mean hospitalization costs (median, range)	1168	148.5 (0, 0–3504)	53.7 (0, 0–2336)
Mean NHS costs (median, range)	(GP + A&E + outpatient + inpatient)	282.8 (42.0, 0–3804)	177.3 (21.0, 0–2478)
Mean intervention costs (median, range)	£30 per hour (Moss Pharmacist) + call tariff	0	10.9 (9.2, 2.1–40.8)
Mean total patient costs (median, range)	NHS costs + intervention costs	282.8 ^a (42.0, 0–3804)	187.7 ^a (40.6, 4.2–2484.3)

^a Bootstrapped t-test (assuming unequal variance): t 45.39, $p < 0.00001$

Figuur 2 geeft de distributie van de ICERs op het zogenaamde 'cost-effectiveness plane' (= kosten-effectiviteitsvlak) weer, waarin de incrementele kosten tegen de incrementele effecten worden uitgezet (incrementeel duidt op het feit dat een nieuwe interventie wordt vergeleken met standaardzorg). De meeste ICERs bevinden zich in het kwadrant rechts onderaan, wat betekent dat er nettobesparingen zijn en dat de effecten (hier het reduceren van therapieontrouw) positief zijn. Dit is een zeer gunstige situatie die ook wel dominantie wordt genoemd [17].

¹ NHS: openbare gezondheidszorgstelsel van het Verenigd Koninkrijk.



Figuur 2: 'Cost-effectiveness plane' voor kost versus therapietrouw van de interventiegroep vergeleken met de controlegroep [17]

Op basis van deze studies werd op 1/10/2011 de 'New Medicine Service' ingevoerd in het Verenigd Koninkrijk (<http://www.psn.org.uk/pages/nms.html>). Deze apotheekservice is gericht op nieuw opgestarte geneesmiddelen ter behandeling van chronische aandoeningen (met name: astma, COPD, type 2 diabetes, hypertensie en anti-aggregerende/anticoagulerende therapie). De service omvat een patiëntgericht gesprek omtrent therapietrouw en medicatiegerelateerde problemen twee weken na opstart van het geneesmiddel, en een opvolggereguleerd vier weken na opstart van de medicatie. Deze gesprekken verlopen semi-gestructureerd, a.d.h.v. een interviewprotocol.

Een alternatief voor deze 'New Medicine Service' is de Nederlandse aanpak, waarbij een patiëntgericht gesprek over de recent opgestarte medicatie tijdens de tweede uitgifte van het geneesmiddel gevoerd wordt. Probleem hierbij is dat het met grote geneesmiddelverpakkingen lange tijd kan duren alvorens patiënten voor hun tweede uitgifte langskomen in de apotheek. Dit zou kunnen opgelost worden door bij een eerste uitgifte slechts medicatie voor 15 dagen mee te geven. Op die manier vindt het tweede uitgifte gesprek reeds een 2-tal weken na de eerste uitgifte plaats en kan tijdig gepeild worden naar therapietrouw en medicatie-gerelateerde problemen. Deze 15 dagen-regel wordt toegepast in Nederland.

3.1.3. Elektronische herinneringen

Het vergeten innemen van de medicatie is een vaak voorkomende reden van therapieontrouw. Een recente systematische literatuurreview onderzocht daarom de effecten van elektronische herinneringen (bv. SMS of geluidssignaal van de pillendoos) op therapietrouw. Men concludeerde dat elektronische herinneringen, en dan voornamelijk SMS-berichten, op korte termijn tot een verbetering van de therapietrouw t.o.v. de chronische medicatie leiden. De effecten op lange termijn daarentegen zijn nog onduidelijk. Door de snelle evolutie van de nieuwe technologieën kunnen intussen ook berichten op maat verstuurd worden (bv. enkel bericht versturen wanneer medicatie niet werd ingenomen). Op die manier kunnen misschien ook langetermijnsverbeteringen van de therapietrouw bereikt worden [18].

Een recente Nederlandse studie onderzocht de invloed van Real Time Medication Monitoring (RTMM) op therapietrouw t.o.v. orale antidiabetica bij type 2 diabetespatiënten. Net als het bekende Medication Event Monitoring System (MEMS[®]), maakt RTMM gebruik van een elektronisch medicijnendoosje waarbij elke opening (datum en tijdstip) wordt geregistreerd. Op deze manier wordt een gedetailleerd overzicht van het medicijngebruik van de patiënt gegenereerd. Eerder onderzoek heeft uitgewezen dat dit een valide en betrouwbare manier is om therapietrouw te meten. Waar het medicijngebruik bij MEMS[®] geregistreerd wordt op een chip in de deksel van het medicijnpotje en eens in de maand uitgelezen dient te worden, wordt bij RTMM het medicijngebruik in 'real time' op een centrale server geregistreerd. Het gedetailleerde overzicht van het medicijngebruik van de patiënt is zo direct

beschikbaar via een persoonlijke, beveiligde internetpagina waar zowel de patiënt als de zorgverlener toegang tot hebben. Naast deze monitoringsfunctie biedt RTMM de mogelijkheid tot het sturen van een herinnering per SMS wanneer de patiënt niet binnen een bepaalde tijdsperiode het medicijndoosje heeft geopend, ofwel niet zijn of haar medicatie heeft ingenomen. Vanwege de real time registratie van innamemomenten is het met RTMM mogelijk om alléén SMS herinneringen te sturen wanneer dat ook daadwerkelijk nodig is: als de patiënt de medicatie niet heeft ingenomen. Als de patiënt de medicatie wel binnen de afgesproken tijd inneemt, wordt er geen SMS verzonden [19].

Deze studie was een RCT met 161 type 2 diabetespatiënten met een slechte therapietrouw (geïdentificeerd via de apotheek). Deze patiënten werden gerandomiseerd over 3 groepen:

- Controlegroep: geen RTMM (n=57)
- Interventiegroep 1 (= 'RTMM- groep'): RTMM zonder SMS-herinneringen (n=48)
- Interventiegroep 2 (= 'RTMM+ groep'): RTMM met SMS-herinneringen (n=56)

Bij de start van de interventie (baseline) was de gemiddelde refill adherence (= op basis van de aflevergegevens van de apotheek) van patiënten in de RTMM+ groep, de RTMM- groep en de controlegroep nagenoeg gelijk, namelijk respectievelijk 61,5%, 62,2% en 61,7% (zie ook Tabel 6). Na een follow-up periode van in totaal elf maanden (zes maanden interventie plus vijf maanden follow-up) was de gemiddelde refill adherence in de RTMM+ groep met 26,5% gestegen tot 88,0%. In de RTMM- groep was er een stijging te zien van 15,3% tot 77,6%. Het verschil in therapietrouw tussen de RTMM+ groep en controlegroep bleek zeer significant ($p=0.0002$). Dit gold ook voor het verschil in therapietrouw tussen de RTMM+ groep en de RTMM- groep ($p=0.014$). Het verschil in therapietrouw tussen de RTMM- groep en de controlegroep was echter niet significant ($p=0.128$).

Tabel 6: Therapietrouw van de RTMM+ , RTMM- en controlegroep bij baseline¹, bij follow-up² en het verschil binnen de groepen na elf maanden.

	Refill adherence		
	Baseline (%), gemiddelde ± SD	Follow-up (%), gemiddelde ± SD	Vershil (%)
RTMM+	61,5 ± 14,1 (n=56)	88,0 ± 20,9 (n=50)	26,5*
RTMM-	62,2 ± 12,8 (n=48)	77,6 ± 24,1 (n=43)	15,3*
Controle	61,7 ± 13,5 (n=57)	72,2 ± 21,8 (n=51)	10,5*

¹ berekend over 11 mnd voorafgaand aan interventie

² berekend over 11 mnd sinds start van interventie

* Stijging in therapietrouw significant $p < 0,001$

Tevens liet het onderzoek zien dat patiënten die RTMM gebruiken en indien nodig SMS'jes ontvangen een stabiel en regelmatig patroon van medicijngebruik hebben dan patiënten RTMM gebruiken maar daarbij geen SMS'jes ontvangen. Tot slot bleek uit dit onderzoek ook dat de meeste patiënten positieve ervaringen hebben met RTMM. De meerderheid van de patiënten die SMS herinneringen ontvingen rapporteerde dat deze SMS'jes hen ondersteunden in het medicijngebruik [19].

3.2. OPTREDEN VAN HYPOGLYCEMIE REDUCEREN

Strategieën om het risico op (ernstige) hypoglycemie te reduceren zijn:

- *Glibenclamide beter vermijden bij oudere patiënten:*
De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 raadt het voorschrijven van glibenclamide af vanwege de relatief grote kans op (soms ernstige) hypoglycemiën. De Standaard wijst bovendien op het risico dat een hypoglycemie t.g.v. dit langwerkend middel binnen enkele uren kan recidiveren.
De officina-apotheker kan mede verantwoordelijk gesteld worden om over dergelijke aspecten van rationeel geneesmiddelengebruik te waken. Het KB van 21/1/2009, houdende onderrichtingen voor de apothekers, stelt via bijlage I (punt 7.1) dat dergelijke vorm van medicatiebewaking, aanvullend en in overleg met de voorschrijvende arts, behoort tot de standaard farmaceutische zorg.
- *Voorlichting van de patiënt:*
Gebruikers van insuline, sulfonyleurea of gliniden dienen mondeling en schriftelijk geïnformeerd te worden over de eerste symptomen van een hypoglycemie en hoe daarop gereageerd moet worden. Niet-selectieve beta-blokkers maskeren tachycardie en trillen als beginsymptoom van hypoglycemie en vertragen het herstel van een hypoglycemie. Bij patiënten op insuline, sulfonyleurea of gliniden worden niet-selectieve beta-blokkers dan ook beter vervangen door een alternatief. Indien vervanging niet mogelijk is of bij gebruik van selectieve beta-blokkers dient de patiënt geïnformeerd te worden over de gewijzigde tekenen van hypoglycemie en het vertraagde herstel.
Voorlichting over het herkennen en aanpakken van hypoglycemie zou door de voorschrijvende arts kunnen verstrekt worden, met een korte herhaling van dezelfde boodschap door de apotheker bij aflevering van de medicatie.

3.3. GRIEPPVACCINATIEGRAAD VERHOGEN

Een mogelijke strategie om de griepvaccinatiegraad bij diabetici te verhogen is het actief inschakelen van de officina-apotheker in de campagne. In de herfst van 2007 liep een pilootproject om na te gaan hoe de apotheek als kanaal voor het identificeren en sensibiliseren tot griepvaccinatie bij diabetespatiënten kan dienen. Diabetici werden in de apotheek geïdentificeerd op basis van het geneesmiddelgebruik (via de apotheeksoftware). De apothekers werd gevraagd om:

- hun patiënten te informeren dat diabetici gevoeliger zijn voor infectieziekten en dus ook voor griep, en hierbij de voordelen van griepvaccinatie toe te lichten (mondeling + schriftelijk via folder)
- hun patiënten te motiveren om de huisarts voor een griepvaccinatie te contacteren
- hun boodschap te ondersteunen aan de hand van een verwijsbrief
- hun verwijzing elektronisch te registreren d.m.v. het scannen van een barcode op de verwijsbrief.

De resultaten geven aan dat de beste resultaten geboekt werden in de specifieke doelgroep “diabetici onder de 65 jaar”, waar de vaccinatiegraad in het seizoen 2007-2008 relatief met 16 % steeg ten opzichte van 2006-2007 [20].

Om het welslagen van dergelijke acties te verhogen is het raadzaam om vooraf duidelijke lokale afspraken te maken tussen huisartsen en apothekers.

3.4. BESLUIT

De officina-apotheker kan, in ruimere mate dan vandaag vaak het geval is, bijdragen aan een doeltreffende en veilige behandeling van diabetes type 2. Bijlage I (punt 7) van het KB van 21/9/2009 houdende onderrichtingen voor apothekers beschrijft het kader hiervoor (en confronteert de officina-apotheker met zijn verantwoordelijkheden in de gezondheidszorg). Concrete initiatieven zullen echter genomen moeten worden om een patiëntgerichte implementatie en een efficiënt overleg in goede verstandhouding met de andere gezondheidsberoepen te bewerkstelligen.

REFERENTIES

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE Clinical Guideline 76. January 2009. Beschikbaar op: <http://guidance.nice.org.uk/CG76>
2. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1218–1224.
3. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166:1836–1841.
4. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Edu* 2005; 31:240–250.
5. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14:71–75.
6. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, et al. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clin Ther* 2003; 25:2958–2971.
7. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43:521–530.
8. Van Onzenoort. *Therapietrouw. Geneesmiddelenbulletin* 2012; 5:49-55.
9. Barber N., Parsons J., Clifford, S., et al. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004; 13:172–175.
10. Garber A. Hypoglycaemia: a therapeutic concern in type 2 diabetes. *Lancet* 2012, 379, 2215-2216.
11. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al.. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365:2002–12.
12. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, et al. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med.* 2008;168:1890-6.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care* 2012; 35 suppl.1:S11-63.
14. Boone D. Ontwikkeling van een eerste uitgifte protocol voor orale antidiabetica. Masterproef UGent, academiejaar 2011-2012.
15. Lamberts E., Bouvy M.L., van Hulten R.P. The role of the community pharmacist in fulfilling information needs of patients starting oral antidiabetics. *Res Social Adm Pharm* 2010, 6, 354-364.
16. Clifford S., Barber N., Elliott R., et al. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci* 2006; 28:165–170.
17. Elliott RA, Barber N, Clifford S, et al. The cost effectiveness of a telephone-based pharmacy advisory service to improve adherence to newly prescribed medicines. *Pharm World Sci.* 2008; 30:17-23.
18. Vervloet M, Linn AJ, van Weert J, et al. The effectiveness of interventions using electronic reminders to improve adherence to chronic medication: a systematic review of the literature. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 19:696-704.
19. Vervloet M, Santen-Reestman J, van Vlijmen B, et al. Een oplettend medicijndoosje voor diabetes type 2 patiënten: een onderzoek naar de effecten van Real Time Medication Monitoring. Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL), Utrecht 2010. ISBN 978-94-6122-019-6
20. De Bruyn K., De Wulf I., Deneyer H. et al. Bevorderen van de griepvaccinatiegraad bij diabetici via de apotheek. *Farm Tijdschr België* 2008; 4:132-134.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV