

Introductie

De prevalentie van diabetes mellitus is hoog en neemt in de komende jaren alleen maar toe. Twee decennia geleden werd nog voorspeld dat het aantal patiënten met diabetes in Nederland zou toenemen van 200.000 in 1990 tot 350.000 in 2005 [1]. Het daadwerkelijke aantal patiënten met diabetes bleek in 2005 tweemaal zo hoog te zijn, en in 2007 werd het aantal patiënten zelfs geschat op 740.000. De verwachting is dat de prevalentie in 2025 zal toenemen tot 1.6 miljoen. Ruim een kwart van alle patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) is ouder dan 75 jaar. Hoewel het nut van de behandeling van diabetes en van andere risicofactoren van hart- en vaatziekten voor jongere patiënten onomstreden is, geldt dit niet voor de groep ouder dan 75 jaar. Juist deze groep patiënten wordt niet meegenomen in grote wetenschappelijke studies naar bijvoorbeeld de effecten van intensieve glucoseregulatie of bloeddrukverlaging. Daarnaast zijn de oudere patiënten die wél hebben meegedaan aan deze studies vaak erg vitaal en dus niet representatief voor de grote groep ouderen. Het is dan ook maar de vraag in hoeverre de huidige richtlijnen en behandelstrategieën van toepassing zijn op deze groeiende groep patiënten. Het doel van dit proefschrift was om verschillende aspecten van de dagelijkse zorg voor ouderen met DM2 meer wetenschappelijk te onderbouwen. Een belangrijk deel van het proefschrift is gebaseerd op de ZODIAC-studie, een prospectieve observationele cohort studie van patiënten met DM2 die in de eerstelijns-gezondheidszorg werden behandeld. Gegevens van de ZODIAC-studie zijn gebruikt om te onderzoeken in welke mate diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten ook bij ouderen voorspellend zijn van sterfte. Daarnaast is er bij ruim 500 mensen gekeken hoe vaak orthostatische hypotensie voorkomt en of er een relatie is met vallen.

Samenvatting

In **Hoofdstuk 2** is de relatie tussen de glycemische regulatie en sterfte onderzocht. Het risico om te overlijden aan cardiovasculaire oorzaken nam met 26% toe (95% betrouwbaarheidsinterval 6-49%) bij elke toename van het HbA1c met 1%. Een slechte glycemische regulatie was alleen bij patiënten met een korte diabetesduur (<5 jaar) voorspellend van sterfte. Deze resultaten komen overeen met een aantal grote gerandomiseerde studies bij jongere patiënten [2-5]. Een intensieve glucoseregulatie lijkt alleen maar gunstige effecten op het sterfterisico te hebben bij patiënten met een korte diabetesduur. Hoewel het verbeteren van de glycemische regulatie bij ouderen met een korte diabetesduur mogelijk zinvol is, is het belangrijk om te realiseren dat er in het algemeen minder intensieve streefwaarden gehanteerd moeten worden. Allereerst is er een gebrek aan gerandomiseerde studies bij ouderen. Daarnaast duurt het zeker meerdere jaren om diabetesgerelateerde complicaties te ontwikkelen [6,7]. Het risico van hypoglycemieën is een andere belangrijke overweging om voorzichtig te zijn. Een streefwaarde van 64 mmol/mol (8%) lijkt een prima streefwaarde voor de meerderheid van de patiënten ouder dan 75 jaar. Een intensievere behandeling kan overwogen worden voor de vitale

oudere met een korte diabetesduur. Voor kwetsbare ouderen met veel comorbiditeit en een verminderde levensverwachting kunnen hogere waarden worden geaccepteerd.

De resultaten die zijn beschreven in **Hoofdstuk 3** laten zien dat diabetesduur ook een grote invloed heeft op de relatie tussen het vetspectrum en sterfte. Hoewel in de totale groep 75-plussers geen relatie met sterfte werd aangetoond, bleek dat bij patiënten met een diabetesduur van 8 jaar of meer hogere waarden van het LDL-cholesterol geassocieerd waren met toegenomen cardiovasculaire sterfte. In de dagelijkse praktijk krijgen ouderen met DM2 steeds vaker een statine voorgeschreven. De richtlijn 'verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen' van Verenso (vereniging van specialisten ouderengeneeskunde en sociaal geriaters) adviseert om bij alle ouderen een statine voor te schrijven, tenzij de levensverwachting 2 jaar of minder is [8]. Er zijn echter meerdere argumenten voor een terughoudender beleid. Allereerst neemt de waarde van het vetspectrum als een risicofactor voor hart- en vaatziekten af met het ouder worden [9]. Een gebrek aan gerandomiseerde studies en selectiebias spelen ook hier een grote rol. Tot slot moet ook de invloed van mogelijke bijwerkingen, zoals spierklachten en negatieve effecten op de cognitie, niet worden onderschat [10-14].

In **Hoofdstuk 4** is aangetoond dat bij ouderen met DM2 het sterfterisico afneemt naarmate de bloeddruk hoger wordt. In de leeftijdscategorie 60-75 jaar werd geen relatie tussen bloeddruk en sterfte gevonden. Aangezien hartfalen de omgekeerde relatie tussen bloeddruk en sterfte zou kunnen verklaren, werden de extra analyses uitgevoerd zoals die in **Hoofdstuk 5** zijn beschreven. Bij een correctie voor MR-pro-ANP, als een surrogaat variabele voor hartfalen, veranderden de resultaten echter niet. Er zijn verschillende mogelijkheden die de inverse relatie op oudere leeftijd kunnen verklaren. Kwetsbaarheid en comorbiditeit kunnen een belangrijke rol spelen. Ook bijwerkingen van antihypertensiva en het overmatig verlagen van de bloeddruk zijn mogelijke verklaringen.

Een beperkt verlaagde nierfunctie op oudere leeftijd komt veelvuldig voor en kan volgens sommigen worden gezien als onderdeel van het fysiologische verouderingsproces. Volgens anderen is het een teken van de hogere prevalentie van chronische nierinsufficiëntie bij ouderen [15]. De resultaten in **Hoofdstuk 6** tonen dat een beperkt verlaagde nierfunctie (MDRD 45-60 ml/min/1.73m²) niet geassocieerd was met totale en cardiovasculaire sterfte. Albuminurie daarentegen bleek ook op hoge leeftijd een onafhankelijke voorspeller van sterfte. Deze resultaten bevestigen de leeftijdsafhankelijke afkapwaarden zoals die gehanteerd worden in de Landelijke Transmurale Afspraak 'Chronische nierschade' [16]. Het achteruitgaan van de nierfunctie in de loop van de tijd en de aanwezigheid van albuminurie zijn daarentegen wel aanwijzingen voor het bestaan van chronische nierinsufficiëntie.

In dit proefschrift is de RAND-36 vragenlijst gebruikt om kwaliteit van leven te meten. Deze vragenlijst bestaat uit 36 vragen die betrekking hebben op 9 dimensies van kwaliteit van leven. Deze dimensies kunnen worden verdeeld in 2 samenvattende schalen voor respectievelijk de fysieke en mentale kwaliteit van leven. Deze schalen kunnen worden gezien als een maat voor de fysieke beperkingen en depressieve klachten. Zowel de totaalscore van de RAND-36, als de samenvattende schalen, waren

onafhankelijke voorspellers van sterfte bij ouderen met DM2 (**Hoofdstuk 7**). De RAND-36 vragenlijst lijkt ook geschikt te zijn als een maat voor de kwetsbaarheid van ouderen [17]. Patiënten die volgens de vragenlijst kwetsbaar waren, hadden een verminderde overleving, liepen langzamer en hadden meer fysieke beperkingen. Afgezien van het feit of het verbeteren van de kwaliteit van leven ook gunstige effecten heeft op de overleving, is kwaliteit van leven natuurlijk ook een doel op zichzelf. Het toevoegen van leven aan de dagen kan door ouderen veel belangrijker worden gevonden dan het toevoegen van dagen aan het leven.

In de discussie over de behandeling van hypertensie op oudere leeftijd spelen mogelijke bijwerkingen van antihypertensiva een belangrijke rol. Orthostatische hypotensie (OH) is een mogelijke bijwerking en wordt geassocieerd met een hoger risico om te overlijden aan ongevallen en letsels [18]. De cross-sectionele studie in **Hoofdstuk 8** bevestigde de veronderstelling dat de prevalentie van OH onder thuiswonende ouderen met DM2 hoog is (28%). Hoewel er geen relatie werd aangetoond tussen vallen en OH, waren orthostatische klachten wel geassocieerd met een hoger valrisico en eerdere valincidenten. Het actief informeren naar klachten die passen bij orthostase is een simpele interventie en lijkt zinvoller te zijn dan het meten van OH.

Hoofdstuk 9 beschrijft de ontwikkelingen van de kwaliteit van de geleverde diabeteszorg in de periode 1998-2008. Het aantal deelnemende patiënten aan de ZODIAC-studie is gestegen van 1622 in 1998 tot 27.438 in 2008. Er werden grote verbeteringen voor alle kwaliteitsindicatoren, behalve de body mass index, waargenomen, waarbij de trends in de loop der tijd sterk significant waren. Er werden geen verschillen gevonden in de trends tussen de verschillende leeftijdscategorieën. Al met al is de kwaliteit van de diabeteszorg in de periode 1998-2008 dus sterk verbeterd. Of deze veranderingen ook voor de oudere patiënten daadwerkelijk zullen leiden tot minder hart- en vaatziekten en een verbeterde levensverwachting blijft vooralsnog onduidelijk.

In **Hoofdstuk 10** wordt een voorstel gedaan om bij ouderen met DM2 andere streefwaarden voor de systolische bloeddruk te hanteren: 160 mm Hg, tenzij er argumenten zijn voor meer intensieve behandeling. Er is slechts één grote gerandomiseerde studie (ADVANCE) die specifieke analyses heeft uitgevoerd voor 75-plussers met diabetes [19]. De in deze studie geïnccludeerde patiënten hadden naast DM2 nog een extra risicofactor voor hart- en vaatziekten. Een indicatie voor behandeling met insuline was een exclusie criterium om deel te nemen aan deze studie. Het risico om te overlijden aan cardiovasculaire oorzaken was 35% lager ten opzichte van de placebogroep. Hoewel deze studie dus gunstige effecten laat zien van het verlagen van de bloeddruk op oudere leeftijd, is het maar de vraag in hoeverre deze resultaten ook van toepassing zijn op de gemiddelde populatie ouderen met DM2. Selectiebias lijkt namelijk een grote rol te spelen in de ADVANCE-studie. De patiënten in de ZODIAC-studie hebben namelijk een sterfterisico dat tweemaal hoger is dan in de controlegroep van de ADVANCE-studie. Voor vitale patiënten met DM2 die nog niet behandeld worden met insuline moet een streefwaarde van 140 mm Hg worden overwogen. Een streefwaarde van 160 mm Hg lijkt daarentegen een prima waarde te zijn voor alle andere patiënten.

Conclusie

Voor oudere patiënten met DM2 kan worden geconcludeerd dat:

1. traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten andere consequenties hebben dan bij jongere patiënten.
2. een verminderde kwaliteit van leven gerelateerd is aan toegenomen sterfte.
3. een beperkt verlaagde nierfunctie niet geassocieerd is met toegenomen sterfte en daarom in eerste instantie als fysiologisch beschouwd kan worden.
4. de prevalentie van orthostatische hypotensie hoog is, maar dat alleen het hebben van orthostase klachten gerelateerd is aan een hoger valrisico en eerdere valincidenten.
5. er grote veranderingen hebben plaatsgevonden in de geleverde diabeteszorg in de periode 1998-2008. Het blijft echter onduidelijk of er hier ook daadwerkelijk gesproken kan worden van een kwaliteitsverbetering.

De hoofdconclusie van het proefschrift is dat de huidige behandeling van DM2 bij ouderen slecht onderbouwd is en dat nadelige effecten van behandeling niet kunnen worden uitgesloten. Bij het gros van de ouderen met DM2 kan de behandeling van de diabetes zelf, maar ook van de andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten, minder streng. Daarnaast is het bij ouderen erg belangrijk om te kijken naar het doel van behandelen. Heeft het zin om te streven naar een zo laag mogelijk risico van hart- en vaatziekten? Of is het streven naar een optimale kwaliteit van leven veel belangrijker? De geschatte levensverwachting en kwetsbaarheid van de ouderen zijn hierbij belangrijke factoren om te overwegen. De belangrijkste aanbevelingen van dit proefschrift zijn dat het noodzakelijk is dat behandeldoelen en streefwaarden worden geïndividualiseerd.

Referenties

1. Baan CA, Schoemaker CG. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Diabetes tot 2025. Preventie en zorg in samenhang. Bilthoven: RIVM, 2009.
2. 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.
3. 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.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
5. 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;352:854-65.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel M, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
7. 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.
8. Verenso. Multidisciplinaire richtlijn – Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen in thuissituatie, verzorgings- en verpleeghuizen. Utrecht, juni 2011.
9. Prospective Studies Collaboration. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
10. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
11. McClure DL, Valuck RJ, Glanz M, Hokanson JE. Systematic review and meta-analysis of clinically relevant adverse events from HMG CoA reductase inhibitor trials worldwide from 1982 to present. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:132-43.
12. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012;172:1180-2.
13. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med* 2000;108:538-46.
14. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004;117:823-9.
15. Stevens LA, Coresh J, Levey AS. CKD in the elderly - old questions and new challenges: World Kidney Day 2008. *Am J Kidney Dis* 2008;51:353-7.
16. Drion I, Joosten H, van Hateren KJ, et al. Employing age-related cut-off values results in fewer patients with renal impairment in secondary care. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3091.
17. Sirola J, Pitkala KH, Tilvis RS, miettinen TA, Strandberg TE. Definition of frailty in older men according to questionnaire data (RAND-36/SF-36): The Helsinki businessmen study. *J Nutr Health Aging* 2011;15:783-7.
18. Fedorowski A, Hedblad B, Melander O. Early postural blood pressure response and cause-specific mortality among middle-aged adults. *Eur J Epidemiol* 2011;26:537-46.
19. Ninomiya T, Zoungas S, Neal B, et al. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. *J Hypertens* 2010;28:1141-9.