

Hyper schadelijker voor

Veel mensen met diabetes worden steeds scherper ingesteld, wat de kans op ernstige hypoglykemie verhoogt. De angst dat hersenschade het gevolg kan zijn, lijkt onterecht. Chronische hyperglykemie leidt echter wel tot lichte cognitieve achteruitgang.

Tekst | Michiel Tent

Lang is gedacht dat de hersenen een insuline-insensitief orgaan vormen. Dat veranderde radicaal met de ontdekking van insulinerceptoren in het brein. Een nieuw terrein van onderzoek was het gevolg, dat zich richt op de invloed van insuline en glucose op fysiologische en pathologische processen in de hersenen. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat de invloed van diabetes op de hersenen groot is. Ouderen met diabetes hebben tweemaal zo veel kans op dementie en hebben vaker dan gemiddeld problemen met het geheugen, het leervermogen en de verwerking van ingewikkelde informatie.

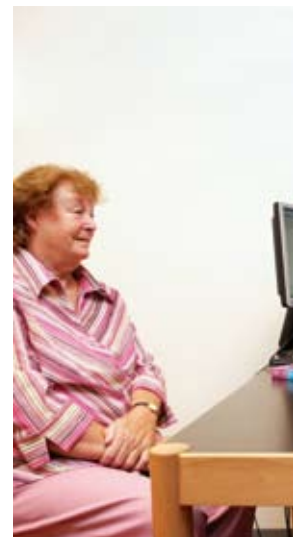
Milde stoornissen

Bij onderzoek naar de invloed van diabetes

op de hersenen speelt Nederland een vooraanstaande rol. Een exponent hiervan is bijvoorbeeld dr. G..J. Biessels, neuroloog aan het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hij heeft onder meer onderzoek gedaan naar het effect van diabetes type 2 op het cognitief functioneren, in het kader van de *Utrecht Diabetic Encephalopathy Study*. Net als in eerder onderzoek is gebleken, werden bij de diabetespatiënten ten opzichte van de controles lichte beperkingen van het cognitief functioneren gevonden. Vooral de aandacht, het plannen en uitvoeren, de snelheid van informatieverwerking en het geheugen bleken aangedaan. Een verhoogde HbA_{1c}-waarde werd aangemerkt als een van de mogelijke oorzaken [1].

Iemand die de relatie tussen diabetes type 1 en cognitief functioneren heeft onderzocht is Alette Wessels, neuropsycholoog aan het VU medisch centrum Amsterdam. Het cognitieve disfunctioneren is bij deze patiënten een nog onvoldoend onderkende complicatie. Omdat over de pathogenese veel nog steeds onopgehelderd is, stagneert de ontwikkeling van preventieve en therapeutische strategieën, aldus Wessels in haar proefschrift [2]. Zij toont daarin aan dat diabetespatiënten die schade hebben aan de kleine bloedvaten als gevolg van hyperglykemie, ook milde cognitieve stoornissen hebben. Verder bleek bij deze patiënten sprake van een veranderde hersenstructuur en -activiteit.

“Het beeld dat uit onderzoek als dit ont-



r hersenen dan hypo

staat, is dat chronische hyperglykemie leidt tot – weliswaar heel discrete – neurologische afwijkingen”, vindt prof. dr. C.J.J. Tack van het UMC St Radboud te Nijmegen. Hij legt de nadruk op het ‘discrete’: het letsel is waarschijnlijk niet zó omvangrijk dat je er in het dagelijks leven duidelijk hinder van ondervindt. Tack vindt neurologische schade in dit verband dan ook een wat te zware uitdrukking. Een geschiktere en veel gebruikte term is diabetische encefalopathie, of ook wel centrale neuropathie.

“Het betreft subtiele afwijkingen die meetbaar zijn met beeldvormend onderzoek als MRI; het aantal laesies in de grijze massa is iets toegenomen en het hersenvolume is iets afgenomen. Diabetische encefalopathie uit zich ook bij neurocognitief onderzoek door het optreden van *minimal cognitive impairment*.”

Discreet of niet, langdurig verhoogde glucosespiegels hebben een negatieve invloed op de hersenen. “Ook daarom is het alleen maar toe te juichen dat de HbA_{1c}-streefwaarden steeds lager worden.” Endocrinoloog prof. R.J. Heine van het VU medisch centrum Amsterdam voegt daar desgevraagd aan toe: “Omdat chronische hyperglykemie een nadelige invloed heeft

op de hersenen, is de verwachting gerechtvaardigd dat verlaging van de streefwaarden eerder een gunstig effect heeft op het cognitief functioneren.”

Ernstige hypoglykemie

De andere kant van deze medaille is een verhoogde kans op hypoglykemie. Juist daarvan is lang aangenomen dat het schadelijk is voor de hersenen. Tack: “Een ernstige hypoglykemie kan nooit goed zijn voor de hersenen, nee. Het is in dit verband allereerst belangrijk een onderscheid te maken tussen diabetes type 1 en type 2. Bij de meest voorkomende vorm, type 2, worden ernstige hypo's slechts zelden gezien. Bij type 1 komt dat veel vaker voor. Daar komt bij dat een deel van deze patiënten zich daarvan niet goed bewust is. De signalen van deze zogeheten *hypo-unawareness* worden niet altijd opgevangen, wat kan leiden tot gevaarlijke situaties, zoals verlies van bewustzijn. Nogmaals: goed voor de hersenen kan dit nooit zijn. Mensen met diabetes type 1 die scherp worden ingesteld, hebben vaker hypo's.”

Het is bekend dat een langdurige en zware hypoglykemie leidt tot een ernstig energiegebrek in de hersenen en daarmee gepaard

gaande neuronale necrose. Minder zware hypo's kunnen de hersenactiviteit eveneens korte tijd verminderen, en vergroten bijvoorbeeld de kans op verkeersongelukken. Vroeger bestond de angst dat hypo's structurele hersenschade konden veroorzaken.

De resultaten van een recentelijk in het *New England Journal of Medicine* verschenen studie wijzen erop dat dit niet het geval is [3]. Het onderzoek is van groot belang omdat een aanzienlijke groep patiënten met diabetes type 1 lange tijd zorgvuldig is gevolgd: gemiddeld achttien jaar. Deze patiënten waren al die tijd scherp ingesteld, waardoor zich relatief vaak ernstige hypoglykemieën voordeden. Desondanks werden geen aanwijzingen gevonden voor een substantiële vermindering van het cognitief functioneren. “Dat wij niet of nauwelijks enig effect hebben gevonden van intensieve behandeling noch van ernstige hypoglykemie”, aldus de auteurs, “moet een geruststelling zijn voor patiënten met diabetes type 1 aan wie intensieve behandeling sterk wordt aanbevolen”.

Compromis

Maar als hypo's erg talrijk én ernstig zijn, is dat waarschijnlijk wel schadelijk, aldus >



Geen hersenschade door ernstige hypoglykemie

Hypoglykemie heeft zelfs op lange termijn geen schadelijke invloed op het cognitief functioneren. Dat was de geruststellende conclusie van de studie *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) [3]. De resultaten werden op 7 mei 2007 in het *New England Journal of Medicine* gepubliceerd. De EDIC-studie is een vervolg op de *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), waaraan in totaal 1144 patiënten met diabetes type 1 hebben deelgenomen. Dit cohort is aan het begin van de DCCT en gemiddeld achttien jaar later aan dezelfde uitgebreide cognitieve tests onderworpen.

Toevallen

De resultaten van de DCCT, een van de belangrijkste onderzoeken naar diabetes ooit gehouden, lieten zien dat scherpe glykemische controle bij diabetes type 1 het begin en de progressie van neuropathie, retinopathie en nefropathie uitstelt in vergelijking met normale zorg [4]. Deze scherpe instelling vereiste wel een frequente en intensieve behandeling met insuline, die driemaal zo veel gevallen van ernstige hypoglykemie veroorzaakte, leidend tot toevallen of coma. Eenderde van de intensief behandelde groep overkwam dit tussen een- tot vijfmaal tijdens de vijf jaar die de DCCT duurde. Dat riep onder meer de vraag op, in hoeverre ernstige hypoglykemie op de langere termijn neurologische en andere schade kan veroorzaken.

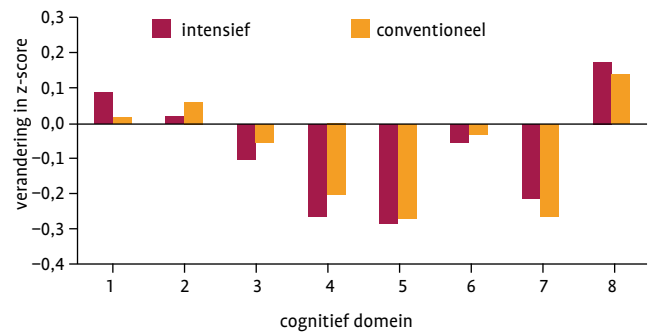
In de EDIC-studie is een follow-up van nog eens twaalf jaar gepresenteerd. De twee groepen waarin de deelnemers waren opgesplitst, bleven bestaan: een intensief en een normaal behandelde groep. De HbA_{1c}-streefwaarde in de intensief behandelde groep was < 6 %; wel was voorkomen van ernstige hypoglykemie een van de behandeldoelen. Dit leidde tijdens de DCCT tot gemiddelde waarden in beide groepen van respectievelijk 7,1 % en 9 %. Na afloop van de DCCT kreeg iedereen intensieve therapie aangeraden, omdat de resultaten daarvan zo positief waren gebleken. In de loop van de EDIC-studie werden de verschillen in HbA_{1c}-waarde tussen beide groepen steeds kleiner, om uit te komen op respectievelijk 8 % en 8,2 %.

Motorieke snelheid

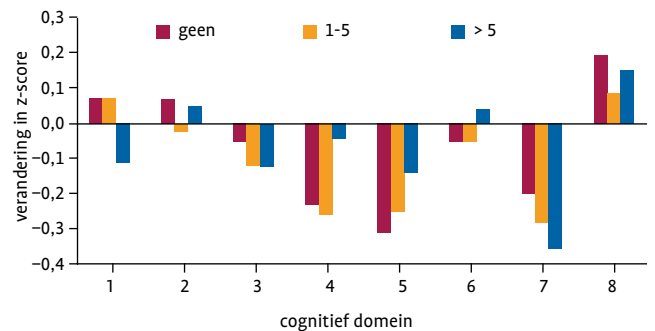
Van de deelnemers had 40 % minstens eenmaal een toeval of coma doorgemaakt als gevolg van hypoglykemie. In achttien jaar tijd deden zich 1355 van dergelijke gevallen voor, 896 gevallen bij 262 patiënten in de intensief behandelde groep, en 459 gevallen bij 191 patiënten in de andere groep. Frequentie noch ernst van de hypoglykemie was van invloed op het cognitief functioneren, ook maakte het wat dat betreft niet uit welke groep de deelnemers was toegewezen. Een relatief slechte glykemische controle (> 8,8 %) leidde tot significante vermindering van de motorieke snelheid en de psychomotorieke efficiëntie.

Effecten van hypo's op de cognitie

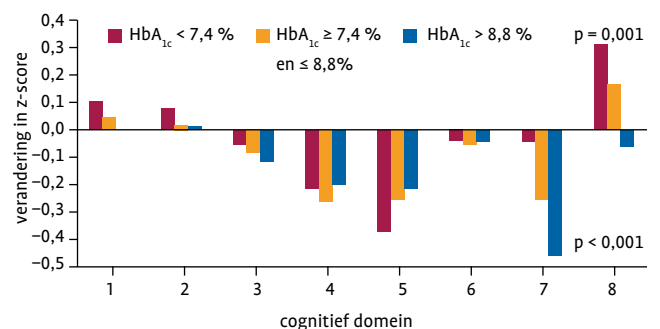
A originele toegewezen behandeling



B aantal ernstige hypoglykemieën



C mate van metabole controle



De balken tonen het verschil binnen cognitieve domeinen, tussen cognitieve tests op baseline (DCCT) en gemiddeld achttien jaar later, uitgedrukt als veranderingen in z-scores met betrekking tot: intensieve versus conventionele behandeling (A), aantal episodes van ernstige hypoglykemie (B), en gemiddelde hemoglobinewaarden (C). De cognitieve domeinen zijn als volgt genummerd: 1. probleemoplossend vermogen; 2. leren; 3. kortetermijngeheugen; 4. langetermijngeheugen; 5. ruimtelijke informatie; 6. aandacht; 7. psychomotorieke efficiëntie; 8. motorieke snelheid.

Bron: N Engl J Med. 2007;356:1849

Hyper schadelijker voor hersenen dan hypo

- > Tack. “Dat proberen we, onder meer om die reden, te allen tijde te voorkomen. Een aantal hypo's neem je op de koop toe, maar het moeten er niet te veel worden.” Dat is dus het ‘compromis’ dat de behandelaar bij diabetes type 1 sluit: een optimale regulatie met een aanvaardbaar aantal hypoglykemieën. Tack: “De gemiddelde patiënt met type 1 heeft er twee of drie per week. Het is een heel andere ziekte dan type 2, waar je veel strakker uitgaat van de richtlijn de HbA_{1c} -spiegel onder 7 % houden. Dat is bij type 2 haalbaar, want dat kan vaak met een therapie die geen hypo's veroorzaakt. Bij type 1 leidt een HbA_{1c} -waarde lager dan 7 % helaas tot veel hypo's, dus we blijven er meestal net boven. Sommige patiënten kun je lager krijgen, de meeste niet; een niet onaanzienlijk aantal is zelfs ingesteld op 7,5 %. Het optimum, de *therapeutic window* geheten, verschilt per patiënt: een zwangere vrouw bijvoorbeeld kan een hypo per dag op de koop toenemen, maar een machinist kan zich om evidente redenen geen hypo's veroorloven. Hetzelfde geldt bijvoorbeeld voor alleenstaande, oudere of zwakbegaafde patiënten. In al deze gevallen streef je feitelijk niet naar een optimale, maar naar een iets te hoge HbA_{1c} -waarde.”

Scherp instellen: de patiënt moet het doen

Het is niet eenvoudig de patiënt én scherp in te stellen én te voorkomen dat te vaak ernstige hypoglykemieën optreden. Ernstige hypo's kunnen leiden tot bewusteloosheid of epilepsieachtige toevallen en bij oudere mensen zelfs tot hartklachten. Een goede regulatie vereist veel aandacht, motivatie en discipline van de patiënt, die er tenslotte zelf voor moet zorgen. Aan de basis van een goede regulatie staat kennis: weten welke factoren allemaal kunnen bijdragen aan het optreden van hypo's, en weten hoe je hypo's kunt herkennen.

De behandelend internist, de diabetesverpleegkundige, de huisarts en de apotheker kunnen er allemaal hun steentje aan bijdragen. Ook uitwisseling van ervaringen met andere diabetici is waardevol. Verder moet de patiënt natuurlijk de beschikking hebben over voldoende zelfcontrole- en injectiematerialen. Regelmatige zelfcontrole van de bloedglucosewaarde en aanpassing van insulinedosering, maaltijden en lichamelijke inspanning zijn belangrijk. Geen patiënt is gelijk, dus is het ook een kwestie van uitproberen, van *trial and error*.

Een heel belangrijke vraag is evenwel nog niet beantwoord, ook niet door de studie *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) [3]. Meer nog dan over cognitieve achteruitgang maken veel diabeten zich wellicht zorgen over het risico op beroerte en dementie. Daarover geeft de EDIC-studie geen uitsluitsel, aangezien de deelnemers daarvoor eenvoudig nog te jong

waren: de gemiddelde leeftijd na de follow-up van achttien jaar was 45 jaar. Het zal nog vele jaren duren alvorens eventuele verschillen in de parameters dementie en beroerte tussen de intensief en de normaal behandelde groep duidelijk worden. <

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.



LITERATUUR

- 1 Manschot SM, Brands AM, Van der Grond J, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1106-13.
- 2 Wessels A. *Type 1 diabetes and the Brain*. Tilburg: Boexpress; 2006.
- 3 The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356:1842-52.
- 4 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.