

# Special

# Artsenkrant

# Endocrinologie

**UNI DIAMICRON®**  
TABLETTEN MET GEREGULEERDE AFGIFTE

**OOK BESCHIKBAAR  
IN DOZEN VAN**

**180 tbl**

SERVIER



**HYPOGONADISME**  
soms moeilijk vast te stellen

16



**VERSTOORDE DARMFLOORA**  
veroorzaakt obesitas

18



**CHIRURGIE**  
voor type 2-diabetes

20

## Gezondheidsprijs gaat naar obesitasonderzoek

Het fonds InBev-Baillet Latour kende op 22 april de Prijs voor Gezondheid 2010 toe aan Prof. Stephen O’Rahilly (Universiteit van Cambridge) voor zijn pionierswerk op het gebied van obesitas bij de mens en het verband tussen obesitas en type 2-diabetes.

Het fonds InBev-Baillet Latour werd opgericht om belangrijke verwezenlijkingen op wetenschappelijk, academisch of artistiek vlak te ondersteunen. Sinds 1979 keert het fonds een Gezondheidsprijs uit ter waarde van 200.000 euro. Hiermee is het meteen ook de belangrijkste wetenschappelijke prijs in België.

In tegenstelling tot andere internationale wetenschappelijke prijzen is deze prijs, die wordt gesteund door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek (NFWO) en het Fonds de la Recherche Scientifique (FNRS), niet alleen bestemd om fundamenteel onderzoek aan te moedigen, maar ook om de praktische toepassingen ervan te bevorderen. Vijf domeinen werden geselecteerd door een wetenschappelijk comité dat werd voorgezeten door Prof. Rik Casteels (KUL).

Dit jaar heeft de jury bijna 30 projecten over metabole stoornissen ontvangen, waarvan 28 Europese. De lat lag heel hoog. Uiteindelijk ging de prijs naar Prof. O’Rahilly, de directeur van het Institute of Metabolic Science van de Universiteit van Cambridge, voor zijn pionierswerk op het gebied van obesitas en het verband tussen obesitas en type 2-diabetes.

### Genetische obesitas

Het onderwerp is brandend actueel. Obesitas is immers een probleem op wereldschaal. Momenteel zijn er wereldwijd meer dan 300 miljoen mensen met overgewicht. Dat cijfer stijgt lineair sinds 1997. Tegen 2030 zullen er volgens de statistieken van de WGO 450 miljoen mensen met obesitas of overgewicht zijn. In België weegt 33% van de bevolking van 18 jaar of ouder te veel

(bmi groter dan of gelijk aan 25) en vertoont 18% een ernstige obesitas.

Verontrustend is vooral de obesitasgerelateerde comorbiditeit: hart- en vaataandoeningen, diabetes, ziekten van het bewegingsapparaat, bepaalde vormen van kanker en mentale aandoeningen zoals depressie. Overgewicht en obesitas zijn in Europa verantwoordelijk voor 80% van de gevallen van type 2-diabetes, voor 35% van de gevallen van ischemisch hartlijden en voor 55% van de gevallen van hypertensie.

Prof. Stephen O’Rahilly is de eerste die heeft aangetoond dat een verandering van een of twee genetische factoren ernstige obesitas kan veroorzaken. Hij ontdekte de eerste mutaties die leiden tot obesitas bij de mens (PCSK1 en LEP). Het gaat om mutaties van een



Prof. O’Rahilly kreeg de Gezondheidsprijs van Prinses Mathilde.

heel klein aantal genen, meer bepaald van leptine en proconvertease 1.

### Recombinante leptine

Samen met zijn collega Prof. Sadaf Farooqui beschreef O’Rahilly een aantal genetische syndromen van obesitas, zoals deficiëntie van hypothalamische melanocortinerceptoren (MC4R). Dat is de frequentste vorm van monogene obesitas die tot nog toe bekend is. De prevalentie in de algemene bevolking bedraagt waarschijnlijk 1 op de 2.000. MC4R-deficiëntie wordt gekenmerkt door een ernstige obesitas, een toename van de magere biomassa en de botdichtheid, een sterkere lineaire groei tijdens de eerste kinderjaren, hyperfagie vanaf het

eerste levensjaar en ernstige hyperinsulinemie.

Maar Prof. O’Rahilly is niet in zijn laboratorium blijven zitten. Volledig naar de geest van de prijs InBev-Baillet Latour heeft hij zijn ontdekkingen toegepast. Hij toonde immers aan dat de lichaamsmassa en de gezondheidstoestand van patiënten met morbide obesitas normaliseerde door dagelijkse toediening van recombinante leptine. Het onderzoek leidde tot de conclusie dat obesitas niet alleen kan worden verklaard door slechte eetgewoontes of onvoldoende lichaamsbeweging, maar dat genetische varianten aan de basis liggen van het proces en dat ze de controle van de voedselname in de hersenen bepalen.

Dr. Claude Biéva

## Eerste Europese dag tegen Obesitas op 22 mei

Op 22 mei wordt voor het eerst een Europese dag tegen Obesitas georganiseerd. Het initiatief gaat uit van de Belgische patiëntenvereniging BOLD en van het Britse National Obesity Forum. Het wordt gesteund door tal van Europese parlementsleden, waaronder Dirk Sterckx (Open VLD).

Deze European Obesity Day (EOD) verenigt stemmen uit de politiek en van patiëntenverenigingen en medische organisaties, zoals ook de Belgische Vereniging voor Cardiologie en de International Diabetes Federation. De bedoeling is om elk jaar zo’n dag te organiseren. De initiatiefnemers

benadrukken dat mensen met overgewicht en obesitas niet voldoende vertegenwoordigd worden op Europees niveau.

Een aantal zaken waar de EOD voor ijvert: obesitas laten erkennen als chronische ziekte, bijkomende steun voor patiënten van verschillende actoren uit de gezond-

heidszorg, labels op voedingswaren, en een betere controle van producten die beweren gewichtsverlies te bevorderen. “We willen vooral een bewustmakingscampagne voeren. Als iemand met obesitas 5 tot 10% gewicht verliest, is dat al een wereld van verschil, niet alleen voor de eigen gezond-

heid maar ook wat betreft de overheidskosten. Obesitas moet overal in Europa erkend worden als chronische ziekte. Wij roepen artsen en beleidsmakers op om deze ziekte grondiger aan te pakken”, zegt Jean-Paul Allonsius, voorzitter van BOLD.

Het initiatief wordt ook gesteund door de Belgian Association for the Study of Obesity (BASO). Secretaris Dr. Inge Gies (UZ Brussel): “Onze voorzitter neemt deel aan het rondetafelgesprek dat naar aanleiding van deze dag in het Europese parlement georganiseerd wordt.

Daarbovenop zijn we volop bezig met de voorbereiding van een nieuwe consensus voor de behandeling van obesitas. Een tijd geleden hebben we al eens zo’n tekst uitgebracht, maar die was dringend toe aan een update. We verwachten dat we de consensus binnen een tweetal weken kunnen verspreiden.”

Karolien Van de Velde

U kunt de European Obesity Day steunen door een vragenlijst in te vullen op de website: [www.obesityday.eu](http://www.obesityday.eu).

# Dissertatie belicht bouwstenen van het zorgtraject diabetes

Begin juni promoveren twee onderzoekers die het Diabetesproject Leuven (DPL) hebben begeleid. We spraken met een van de promovendi, Dr. Geert Goderis. De bevindingen van het DPL leverden – onder meer – de wetenschappelijke basis voor de vorig jaar gelanceerde zorgtrajecten.

**D**e dissertatie van Geert Goderis bevat vijf grote hoofdstukken: vijf deelonderzoeken van het DPL die elk afzonderlijk belangrijke bouwstenen leverden voor de huidige zorgtrajecten diabetes.

## Klinische traagheid

Ter voorbereiding van het DPL werd een transversale studie naar de status van de diabetesbehandeling in de Leuvense regio verricht. De HbA1c-waarden, de systolische bloeddruk (SBD) en het gehalte van de LDL-cholesterol werden nagegaan bij 2.495 patiënten. Geert Goderis: "Voor elk van deze drie parameters bleek maar ongeveer de helft van de populatie de streefwaarden te behalen – niet meer dan 14% van de patiënten voldeed voor de drie criteria. De behandeling van type 2-diabetes in België is vergelijkbaar met die uit andere industrielanden." Dat betekent: "Ze is duidelijk voor verbetering vatbaar."

Het bleek overigens dat patiënten die in een conventiecentrum werden behandeld, op de meeste parameters beter scoorden. Ze kregen ook vaker aspirine en statines. "We kwamen ook tot de vaststelling dat een aantal klinische maatregelen, met name de overschakeling op insuline, dikwijls vertra-

ging oploopt", voegt Dr. Goderis er nog aan toe.

In een tweede onderzoek werd een pakket van ondersteuningsmaatregelen voor de arts onderzocht. Er waren twee at random samengestelde groepen: 53 huisartsen kregen een 'basisprogramma' met bijscholing over het behandelingsprotocol en jaarlijkse feedback van hun resultaten voor benchmarking. Voor lastig te behandelen gevallen konden ze zich door een endocrinoloog laten coachen. Een patiënt die zijn diabetes niet onder controle kreeg, konden ze verwijzen naar een educatieprogramma. Een andere groep van 67 artsen kreeg nog extra ondersteuning, met onder meer een driemaandelijke feedback per patiënt en actieve aansporingen. Geert Goderis: "Na anderhalf jaar bleken de gemeten waarden voor HbA1c, de SBD en de LDL-C bij de behandelde patiënten significant verbeterd."

Aan de hand van de UKPDS-data berekenden onderzoekers dat ze over tien jaar met deze aanpak per 26 patiënten een overlijden kunnen voorkomen. Maar opvallend was dat de patiënten van de intensief begeleidde groep niet significant beter scoorden. Als de aanpak complexer wordt, krijg je geen navenante verbetering meer.

Geert Goderis: "De conclusie is dat huisartsen diabetespatiënten zeker beter kunnen begeleiden, maar dan moeten een aantal condities vervuld zijn. De huisartsen moeten goed ondersteund worden, en de samenwerking en communicatie met andere hulpverleners, vooral de endocrinologen, moet gestimuleerd worden."

## Creatie controlegroep

In de gerandomiseerde studie ontbrak een controlegroep (patiënten van huisartsen zonder extra ondersteuning). Daarom werd in een derde onderzoek de evolutie van de behandelingsresultaten van type 2-diabetespatiënten in de regio Groot-Leuven onderzocht. De laboratoriumresultaten voor deze patiënten werden geïnventariseerd en gecombineerd met de consumptiegegevens waarover de ziekenfondsen beschikken – met een ingewikkelde procedure om de privacy te garanderen. Men onderzocht de periode van 2002 tot 2007 en stelde vast dat in de jaren waarin het Diabetesproject liep (vanaf 2005) een gunstiger trend in de HbA1c-waarden genoteerd kon worden. De algemeen waargenomen dalende trend van de LDL-C was het meest uitgesproken bij patiënten van de aan het project deelnemende artsen. Deze laatste groep patiënten werd tevens met meer regelmaat gescreend op oog- en niercomplicaties.



Patiënten die in een conventiecentrum werden behandeld, scoorden beter voor de meeste parameters.

Dit soort bevindingen kan door allerlei factoren zijn vertekend, maar niettemin blijkt het een interessante methode om langetermijnevoluties in de kwaliteit van zorg te bestuderen.

## Opwaardering van huisarts

De vierde etappe van Goderis' onderzoek bestond uit een bevraging van 20 willekeurig gekozen deelnemende artsen. Geert Goderis: "Een opvallende parallel met de huidige ontwikkeling bij de zorgtrajecten was dat artsen aanvankelijk heel wat bezwaren hadden tegen het experiment: schrik voor meer bureaucratie, bezorgdheid over pottenkijkers, ... Maar op het einde van het project stonden de artsen heel gunstig tegenover de werkwijze. Ze voelden zich meer gerespecteerd. De angst dat specialisten hun patiënten zouden afnemen, maakte plaats voor een als erg positief ervaren samenwerking." Samenwerking met verschillende actoren vergroot de mogelijkheden om de levensgewoonten van patiënten bij te

sturen. Educatie kan hen helpen de overstap op insuline te aanvaarden.

## Gerichte ondersteuning

In het vijfde en laatste deelonderzoek werd gezocht naar een risico-indicator om de patiëntenpopulatie van een praktijk te beoordelen. Aan de hand van de drie al vermelde parameters werd een z-score ontwikkeld, die het mogelijk maakt een huisartsenpraktijk te monitoren. "Een dergelijk instrument biedt een grote flexibiliteit aan de gezondheidszorg om na te gaan met welke gerichte steunmaatregelen je het meeste effect kunt bereiken in de totale populatie."

Wouter Colson

• Geert Goderis promoveert op 1 juni aan de KU Leuven; de dag daarop promoveert ook ACHG-onderzoekster Liesbeth Borgermans met haar bevindingen van het DPL.  
• Meer info: geert.goderis@med.kuleuven.be

## Kinderen onder invloed

"Als bedrijven reclame zouden maken voor bananen en broccoli, dan was er geen probleem, maar ze maken alleen reclame voor fastfood en snacks en al die advertenties samen spelen een aanzienlijke rol bij het toenemend overgewicht bij kinderen", zo zegt Dr. Margo Wotan van het Center for Science in the Public Interest.

"O"ndanks het zogenaamde zelfregulerende systeem van de voedingsindustrie, maken de meeste bedrijven helemaal geen werk van het beschermen van kinderen", gaat ze verder. Uit onderzoek van de Henry J. Kaiser Family Foundation blijkt dat Amerikaanse kinderen van twee tot zeven jaar elke dag gemiddeld twaalf advertenties voor voedingswaren zien. Bij kinderen van acht tot twaalf loopt dat gemiddelde op tot 21 reclamespots per dag, meer dan 7.600 per jaar. "Van al de 8.854 spots die onderzocht werden, was er niet één voor fruit of groenten."

Een onderzoek waarvan de resultaten gepubliceerd werden in *Pediatrics* stelt nu dat er dringend meer aandacht besteed moet worden aan advertenties en promotie van bedenkelijke voedingsmiddelen, drankjes en restaurants in films. "Films zijn een belangrijke bron van marketing en reclame, maar dat werd en wordt vaak over het hoofd gezien bij onderzoek naar reclame en kinderen." Het onderzoek toont aan dat er verrassend vaak aan product placement gedaan wordt in films voor kinderen en tieners tot dertien jaar. Niet voor broccoli en bloemkool, maar wel voor zoute en zoete

snacks, suikerrijke drankjes en fast-foodrestaurants.

Moet E.T. dan op de zwarte lijst? "Nee, dat zouden we niet durven te suggereren, maar net zoals ouders van zich hebben laten horen bij het protest tegen junkfood op school en reclame op de kindertelevisie, kunnen ze nu aan filmproducenten laten weten wat ze denken van product placement die schade toebrengt aan de gezondheid van hun kinderen", aldus auteur Lisa A. Sutherland.

Geneviève Ostyn

*Pediatrics*. Prevalence of Food and Beverage Brands in Movies: 1996-2005.

## Stap je fit met je telefoon

Binnenkort wordt 'Walk n'Play', de iPhone-toepassing die meet hoe actief je bent, nog interactiever. Onderzoekers van de Mayo Clinic in de Verenigde Staten ontwikkelden deze applicatie en zetten al tienduizenden mensen aan het bewegen.

De ingenieur Chinmay Manohar van het departement Endocrinologie, Voeding en Diabetes ontwikkelde het programma nadat een van zijn studies uitwees dat slankere mensen tweemaal langer rechtopstaan dan zwaardere. Slankere mensen zijn dus actiever, zelfs als ze niet aan sport doen.

Manohar's oog viel op de iPhone. Heel wat mensen hebben er een, en deze mobiele telefoons hebben een ingebouwde accelerometer (bewegingssensor). Momenteel is de applicatie heel eenvoudig: je voert je lengte en gewicht in en de hele dag door kan je op je telefoon aflezen of je genoeg beweegt om te winnen van de computer.

De onderzoekers willen het programma nu wat pittiger maken door er een spelelement aan toe te voegen. Je zou het dan kunnen opnemen tegen je vrienden of tegen de best geklasseerde speler. Ook berichtjes plaatsen over je prestaties via Twitter zou mogelijk worden.

De toepassing bestaat al een tijdje. Vorige week presenteerde Chinmay Manohar een aantal onderzoeksresultaten op een bijeenkomst over experimentele biologie. Daaruit bleek dat de accelerometer sedentaire en bewegingsactiviteit betrouwbaar van elkaar kon onderscheiden. De stapnelheid wordt bovendien met intervallen van 1 km/u precies en nauwkeurig weergegeven. Uit de opvolging van bijna 7.400 individuen bleek dat de toepassing vooral activiteiten oppikte met lage bewegingsintensiteit.

K.V.d.V.

# Het einde van de maten 'small' en 'medium'?

**De strijd tegen obesitas is een groot probleem. De prevalentie van obesitas neemt almaar toe en er zijn ook steeds meer kinderen en jongvolwassenen met overgewicht of zelfs obesitas.**

**N**og meer verontrustend is het dat obesitas een belangrijke comorbiditeit veroorzaakt (cardiale, metabole, respiratoire comorbiditeit, botcomplicaties en mentale problemen), die moeilijk te behandelen is. Aangezien obesitas epidemiologische proporties heeft aangenomen, zou men verwachten dat er al veel medische oplossingen zijn uitgedokterd, maar dat blijkt helemaal niet zo te zijn, integendeel zelfs.

met complexe verbanden met de immuniteit, de permeabiliteit van het membraan van de darmcellen en hormonen zoals GLP-2. Er zijn aan-

wijzingen in die zin bij dieren en bij de mens. In tegenstelling tot obesitaschirurgie, die al operationeel is, moet hierover nog veel onderzoek

worden verricht om echte therapeutische oplossingen te vinden. Met prebiotica en probiotica werden ook al veelbelovende resultaten behaald, waarvan beweerd wordt dat ze een ontworpen darmflora weer in evenwicht brengen.

In dit katern brengen we een overzicht van een aantal endocri-

nologische topics. Ze werden voorgesteld op de Update on Obesity, het symposium van de Belgian Association for the Study of Obesity en op het UCL-congres over endocrinologie en diabetologie op 6 maart in Brussel.

Dr. Claude Biéva



© Belpress

De niet-farmacologische maatregelen zijn moeilijk te implementeren en worden weinig doeltreffend geacht. Het medicamenteuze arsenaal is recentelijk zeer schraal geworden nadat twee vermageringsmiddelen uit de handel werden gehaald. Betekent dit het einde van de kledingsmaten small en medium?

## Twee nieuwe therapeutische sporen

In dit XL- en XXL-landschap werden onlangs twee nieuwe, diametraal tegengestelde therapieën ontwikkeld. De eerste is obesitaschirurgie. De doeltreffendheid van obesitaschirurgie is sinds enkele jaren spectaculair verbeterd en naargelang de gebruikte chirurgische techniek kan een vermagering worden verkregen van 50 tot 85% van het initiële gewicht. Tien jaar geleden werd alleen gestreefd naar vermagering, maar nu weten we dat vermagering vanzelfsprekend goede bijkomende effecten heeft. De bloeddruk daalt en de insulineresistentie vermindert. Waarom dan geen obesitaschirurgie voorstellen bij niet-zwaarlijvige type 2-diabetespatiënten, zeggen sommige chirurgen. Daarmee springen ze de endocrinologen te hulp. Het is een gedurfde stap die sommigen al hebben gezet.

De tweede therapeutische wending is de verrassende ontdekking dat een onevenwichtige darmflora een belangrijke rol zou kunnen spelen bij obesitas. Dat hangt samen

## Met BYETTA® is het mogelijk om de HbA<sub>1c</sub> doelstelling te bereiken én gewicht te verliezen<sup>1,2</sup>

BYETTA 5 µg: € 105.50  
BYETTA 10 µg: € 105.50



### BYETTA®, vóór insuline :

- Even doeltreffend als insuline glarine en met gewichtsverlies<sup>1</sup>
- Duurzame HbA<sub>1c</sub>-verlaging en progressief gewichtsverlies over 3 jaar<sup>2</sup>
- Vaste dosis<sup>3</sup>

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKEMERKEN 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** BYETTA®, 5 microgram, oplossing voor injectie, voorgevulde pen BYETTA®, 10 microgram, oplossing voor injectie, voorgevulde pen. **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** BYETTA® 5 µg: Elke dosis bevat 5 microgram (µg) synthetische exenatide in 20 microliter (µl), (0,25 mg exenatide per ml). Hulpstoffen: Elke dosis bevat 44 µg metacresol. BYETTA® 10 µg: Elke dosis bevat 10 microgram (µg) synthetische exenatide in 40 microliter (µl), (0,25 mg exenatide per ml). Hulpstoffen: Elke dosis bevat 88 µg metacresol. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, d.w.z. in essentie "natrium-vrij". Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Oplossing voor injectie, voorgevulde pen. Heldere, kleurloze oplossing. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1. Therapeutische indicaties** BYETTA® is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat bij patiënten bij wie geen adequate glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen. **4.2. Dosering en wijze van toediening** Ter verbetering van de verdraagbaarheid dient behandeling met BYETTA® te worden gestart met 5 µg exenatide per dosis tweemaal daags gedurende ten minste één maand. De dosis van exenatide kan voor verdere verbetering van de glykemische controle vervolgens worden verhoogd tot 10 µg tweemaal daags. Doseringen hoger dan 10 µg tweemaal daags worden niet aanbevolen. BYETTA® is zowel beschikbaar als een 5 µg of een 10 µg exenatide per dosis voorgevulde pen. BYETTA® kan worden toegediend op elk gewenst moment binnen de 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd (of de twee hoofdmaaltijden, met daartussen een interval van ongeveer 6 uur of langer). BYETTA® mag niet na een maaltijd worden toegediend. Als er een injectie is vergeten, dient de behandeling met de geplande dosis te worden voortgezet. Elke dosis moet subcutaan in de dij, buik of bovenarm worden geïnjecteerd. BYETTA® wordt aanbevolen voor gebruik door patiënten met diabetes mellitus type 2 die al metformine en/of een sulfonyleureumderivaat krijgen. Wanneer BYETTA® wordt toegevoegd aan behandeling met metformine, kan de huidige dosis metformine worden voortgezet aangezien geen verhoogd risico van hypoglykemie wordt verwacht in vergelijking met metformine alleen. Wanneer BYETTA® wordt toegevoegd aan behandeling met een sulfonyleureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4). De dosering van BYETTA® hoeft niet dagelijks aangepast te worden op basis van zelfcontrole van bloedglucosewaarden. Echter, het zelf meten van de bloedglucose kan nodig zijn om de dosering van het sulfonyleureumderivaat aan te passen. Er is beperkte ervaring met de combinatie van BYETTA® met thiazolidinedionen (zie rubriek 5.1). **Specifieke patiëntgroepen** Ouderen BYETTA® dient voorzichtig gebruikt te worden. De dosisverhoging van 5 µg naar 10 µg dient met conservatief beleid te gebeuren bij patiënten ouder dan 70 jaar. De klinische ervaring met patiënten ouder dan 75 jaar is erg beperkt. **Patiënten met nierinsufficiëntie** Er is geen doseringsaanpassing van BYETTA® noodzakelijk voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-50 ml/min). Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) moet de dosisverhoging van 5 µg naar 10 µg voorzichtig worden uitgevoerd (zie rubriek 5.2). BYETTA® wordt niet aanbevolen voor gebruik door patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4). **Patiënten met leverfunctiestoornis** Er is geen doseringsaanpassing van BYETTA® nodig bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). **Kinderen en adolescenten** De veiligheid en effectiviteit van exenatide is niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 5.2). **4.3 Contra-indicaties** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. **4.8 Bijwerkingen** In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens fase-3-onderzoek. De tabel vermeldt bijwerkingen die optraden met een incidentie van ≥ 1% en met een statistisch significant hogere en/of ≥ 2 maal zo hoge incidentie bij met BYETTA® behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met insuline of placebo. De tabel vermeldt tevens bijwerkingen die optraden met een incidentie van ≥ 1% en met een statistisch significant hogere en/of ≥ 2 maal zo hoge incidentie bij met BYETTA® behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met insuline of placebo. De reacties zijn hieronder weergegeven als MedDRA-voorkeurssterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Patiëntfrequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1000 tot < 1/100). Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in langlopende gecontroleerde fase-3-onderzoek.

Termen voor orgaansysteem/bijwerking	Frequentie van optreden		
Reacties	Zeer vaak	Vaak	Soms
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Hypoglykemie (met metformine en een sulfonyleureumderivaat) <sup>2</sup>	x		
Hypoglykemie (met een sulfonyleureumderivaat)	x		
Verminderde eetlust		x	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Hoofdpijn <sup>2</sup>		x	
Duizeligheid		x	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Misselijkheid	x		
Braken	x		
Diarré	x		
Dyspepsie		x	
Buikpijn		x	
Gastro-oesofageale refluxziekte		x	
Abdominale distensie		x	
Acute pancreatitis			x <sup>3</sup>
<b>Huid- en onderhuidsaandoeningen</b>			
Hyperhidrose <sup>2</sup>		x	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Schrikachtigheid		x	
Asthenie <sup>2</sup>		x	
<b>Onderzoek</b>			
Algenomen gewicht		x	

1. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;143:559-569. 2. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. Curr Med Res Opin. 2008;24:275-286. 3. Samenvatting van de productkenmerken - BYETTA®.



BY/ELB/04/2010/162

# Problemen bij de diagnose van hypogonadisme bij mannen

**De diagnose van een ernstig hypogonadisme is doorgaans vrij gemakkelijk, zeker als het gaat om een primair hypogonadisme of een hypogonadisme dat vroeg is ontstaan, voor de puberteit is dat dan. Maar een matige daling van de testosteronconcentratie bij volwassenen of ouderen is een moeilijker probleem. De symptomen zijn weinig specifiek en een dosering van de testosteronspiegel is weinig contributief. De behandeling moet individueel worden bepaald. Prof. Dominique Maiter gaf tekst en uitleg.**



Een matige daling van de testosteronspiegel is problematisch.

**D**e frequentie van hypogonadisme bij mannen is niet goed bekend omdat er discussie is over de definitie. Zo is er discussie over de vraag of de progressieve daling van de testosteronspiegel bij het verouderen mag worden opgenomen in dezelfde nosologische entiteit als aangeboren of verworven pathologisch hypogonadisme. Hetzelfde geldt

voor een functioneel hypogonadisme als gevolg van acute of chronische aandoeningen (katabole toestand, diabetes, ontstekingsziekte, metabool syndroom).

Als we hypogonadisme definiëren als het bestaan van minstens drie compatibele symptomen en een totale testosteronconcentratie < 200 ng/dl, heeft de prevalentie op de leef-

tijd van 40 tot 70 jaar een grootteorde van 2%. Maar als we ook de patiënten meetellen met een totale testosteronspiegel van 200 tot 400 ng/dl en een vrij testosteron < 8,9 dan bedraagt de prevalentie 6%. Ze bedraagt zelfs 9,4% bij mensen van 60 tot 70 jaar. Dat cijfer zou nog hoger zijn (10 tot 30%) als we geen rekening houden met de symptomen, bij een oudere populatie of als we minder strenge criteria hanteren.

## Testosteron

De Endocrine Society of Clinical Practice Guideline (1) heeft richtlijnen gepubliceerd, waaruit blijkt dat de diagnose moet worden gebaseerd op de aanwezigheid van symptomen en klinische tekenen die getuigen van een testosterondeficit, én een ontegensprekelijk lage testosteronspiegel. De dosering die moet worden uitgevoerd, is die van het totale testosteron 's morgens (gezien het circadiaanse ritme van de secretie). Er mag geen sprake zijn van een acute of subacute ziekte, een toestand van stress of een behandeling met geneesmiddelen die de testosteronconcentratie kunnen verlagen (bijvoorbeeld ketoconazol, corticoiden of opiaten). De dosering wordt aangevraagd bij de follow-up van

typische klinische verschijnselen. Bij een bewezen hypogonadisme kan door dosering van de LH- en de FSH-spiegel de differentiële diagnose worden gesteld tussen een primair en een secundair hypogonadisme. Verder worden nog de volgende onderzoeken aangevraagd: algemeen bloedonderzoek, transferrinesaturatie, prolactine, cortisol, MRI van de hypothalamus en de hypofyse voor een secundair hypogonadisme of onderzoeken om de repercussies van het hypogonadisme te evalueren (botdichtheid, spermio-gram,...). Maar de diagnose is niet steeds eenvoudig.

De meeste symptomen en klinische tekenen bij volwassenen zijn weinig specifiek en er is geen goede perifere merker van testosterondeficiëntie, naast de stijging van de FSH- en LH-spiegels bij een primair hypogonadisme. De testosteronconcentraties zijn variabel en worden door tal van factoren beïnvloed (body mass index, onderliggende aandoeningen, medicamenteuze behandeling en tot slot het individu zelf). Het is niet bekend beneden welke testosteronspiegel er symptomen en klinische tekenen optreden, en waarschijnlijk zal die spiegel verschillen van de ene mens tot de andere.

Om al deze redenen gebruiken de laboratoria eenvoudigheidshalve doorgaans een cut-offwaarde van 300 ng/dl (10 nm/l), ook al zijn er geen bewijzen dat die limiet moet worden gebruikt om hypogonadisme te definiëren.

In een Amerikaanse studie werd inderdaad aangetoond dat 15% van de gezonde jonge mannen tijdens een cyclus van 24 uur een testosteronconcentratie vertoont die lager is dan die cut-offwaarden. Die gegevens werden bevestigd door de European Male Ageing Study. In die studie had 11,6% van de mannen van 40 tot 79 jaar een testosteronspiegel < 10 nm/l en 4,1% < 8 nm/l. Dat betekent dat de normale waarden van totaal en vrij testosteron zouden moeten worden aangepast naargelang de leeftijd van de persoon, zoals aangetoond in de Massachusetts Male Ageing Study (2).

## Drie problemen

Drie groepen stellen speciale diagnostische en therapeutische problemen: ouderen, patiënten met een morbide obesitas, een metabool syndroom of type 2-diabetes en patiënten met erectiestoornissen. Pathologisch hypogonadisme bij jongeren of volwassenen en een borderline verlaagde testosteronspiegel bij ouderen zijn twee aparte entiteiten, waarvan de mechanismen verschillen. Behandeling van bejaarden met testosteron is niet gevalideerd en houdt waarschijnlijk meer risico in dan bij jongere men-

sen. We denken daarbij vooral aan prostaatproblemen en polyglobulie. Daarom wordt de behandeling bij ouderen niet aanbevolen behalve als een klassiek pathologisch hypogonadisme kon worden aangetoond (organische oorzaken, aanwezigheid van symptomen en klinische tekenen).

Bij ernstige obesitas, een metabool syndroom en diabetes zijn de gevolgen van de verlaagde testosteronspiegel niet goed bekend. Dat laatste zou kunnen bijdragen tot de viscerale adipositas en de insulineresistentie, hoewel het mechanisme ervan omstreden blijft. Het is niet bewezen dat een behandeling met testosteron gunstige effecten heeft bij deze patiënten.

Erectiestoornissen tot slot worden zelden veroorzaakt door een tekort aan testosteron (minder dan 10% van de gevallen). Toediening van testosteron aan volwassen mannen lijkt het libido te verbeteren in geval van ernstige androgeendeficiëntie. Het verbetert ook de erectiele functie, vooral in geval van een bewezen hypogonadisme (plasmatestosteronspiegel < 300 ng/dl). Testosteron-supplementen zouden ook de doeltreffendheid van type 5-PDE-remmers, die anders meestal ondoeltreffend zijn, kunnen verbeteren.

## Conclusie

Over het algemeen kan een ernstig hypogonadisme gemakkelijk worden gediagnosticeerd, zeker als het gaat om een primair hypogonadisme of een hypogonadisme dat vroeg ontstaat, voor de puberteit. Maar een matige daling van de testosteronspiegel bij volwassenen of ouderen is wel problematisch. Een behandeling wordt aanbevolen als aan meerdere voorwaarden wordt voldaan: suggestieve symptomen en klinische tekenen, herhaalde bevestiging van lage totale testosteronconcentraties 's morgens of lage concentraties van vrij testosteron als de SHBG-concentratie abnormaal is. Ook dient een andere oorzaak die de daling van de testosteronspiegel kan verklaren en die geen gevalideerde indicatie zou zijn voor behandeling met testosteron (diabetes, metabool syndroom, depressie) uitgesloten te worden. Bij voorkeur is er ook sprake van een positieve diagnose van een oorzaak of onderliggende ziekte die een verklaring kan vormen voor het chronische primaire of secundaire hypogonadisme.

C.B.

## Aceclofenac EG®

100  
mg



x 20

x 60

Referenties:  
1. Bhasin S, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1995-2010.  
2. Mohr BA, et al. Clinical Endocrinology 2005;62:64-73.

# Obesitas en hypogonadisme: een dubbel verband

Obesitas en vooral dan abdominale obesitas veroorzaakt allerlei metabole afwijkingen zoals insulineresistentie, arteriële hypertensie en dyslipidemie. Zwaarlijvigen vertonen ook vaak erectiestoornissen en hypogonadisme. Wat is het verband tussen die syndromen? Een gesprek met Dr. Vanessa Ippersiel (UCL St Luc en Mont-Godinne).

**A**l heel veel onderzoek werd uitgevoerd naar het verband tussen erectiestoornissen, hypogonadisme en obesitas enerzijds en het metabool syndroom en diabetes mellitus anderzijds. Naast de klassieke oorzaken (urologische aandoeningen, geneesmiddelen, hart- en vaat-aandoeningen, hormonale oorzaken) kunnen erectiestoornissen bij zwaarlijvige mannen te wijten zijn aan een endotheeldisfunctie, insulineresistentie of hypogonadisme.

Maar hypogonadisme is zeker niet de essentiële factor bij erectiestoornissen. 5% van de patiënten vertoont een hypogonadisme en dat cijfer is hoger bij obesitas, vooral als de obesitas gecompliceerd wordt met een metabool syndroom. De pathogenese van hypogonadisme bij obesitas is multifactorieel. Obesitas gaat gepaard met een daling van het SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), waardoor de totale testosteronspiegel daalt. Het is niet bekend waarom de SHBG-spiegel daalt. Een mogelijke verklaring is een remming van de secretie door het hyperinsulinisme, dat vaak wordt teruggevonden bij obesitas.

## Afwijkende concentraties

De daling van de testosteronspiegel bij zwaarlijvigen zou ook een gevolg kunnen zijn van een snellere biotransformatie tot oestrogenen. De adipocyten bevatten een hoge hoeveelheid aromatische en dat enzym zet testosteron om in oestradiol, een



Een dieet verbetert het hypogonadisme gedeeltelijk.

effect dat vooral uitgesproken is bij obesitas. Die overmatige productie van oestrogenen heeft een negatief effect op de LH-secretie door de hypofyse. Toediening van een aromataseremmer (letrozol) normaliseert de totale testosteronspiegel en de concentratie van vrij testosteron en ook de gonadotrofinespiegels.

Ook de hoge leptinespiegels die worden gemeten bij obesitas, zouden kunnen bijdragen tot het hypogonadisme. Leptine remt de secretie van testosteron door de Leydigcellen in respons op LH. Deze observatie is fysiologisch mogelijk relevant. Er bestaat immers een negatieve correlatie tussen de leptinespiegel en

de totale testosteronconcentratie en de concentratie vrij testosteron. Die correlatie blijft overeind na correctie voor de concentratie van SHBG, LH en oestradiol.

Ook de insulineresistentie vermindert de testosteronsecretie door de Leydigcellen. Dat komt waarschijnlijk door de hoge leptinespiegels en de productie van inflammatoire cytokines. Ook een slaapapneusyndroom kan bijdragen tot de daling van de testosteronconcentratie. De prevalentie van dat syndroom is hoog bij zwaarlijvige patiënten: 60 tot 70% van de patiënten met een slaapapneusyndroom is zwaarlijvig en de prevalentie bij zwaarlijvige patiënten zou van de grootteorde zijn van 25 tot 30%. Deze patiënten vertonen een versnipperde slaap. Dit laatste leidt tot afwijkingen van de LH-secretie met daling van de testosteronproductie.

## Is het hypogonadisme reversibel?

De vermagering die wordt verkregen met een agressief dieet (min 16 kg in negen weken gevolgd door een dieet van 800 kcal/d) verbetert het met obesitas samenhangende hypogonadisme gedeeltelijk. Na vermagering stijgen de concentraties van SHBG, van het totaal en het vrij testosteron, terwijl de oestradiolspiegel niet significant verandert.

In enkele studies werd aangetoond dat de vermagering na bariatrische chirurgie (ring, bypass) gepaard gaat

met een correctie van het hypogonadisme, zoals blijkt uit een daling van de oestradiolspiegel en een stijging van de totale testosteronconcentratie en de SHBG-spiegel. Er zou een bidirectionele link kunnen bestaan tussen obesitas en hypogonadisme. Obesitas kan zeker hypogonadisme veroorzaken, maar er zijn aanwijzingen dat het omgekeerde ook waar is.

Chemische castratie met een GnRH-agonist bij patiënten met prostaatkanker resulteert in een gewichtstoename, een stijging van de vetmassa en een inkrimping van de magere massa. Omgekeerd verlaagt een behandeling met testosteron bij hypogonadisme de vetmassa, terwijl de magere massa toeneemt. Ook werden een daling van de totale cholesterolconcentratie, de LDL-cholesterolconcentratie en de triglyceriden en een hogere gevoeligheid voor insuline waargenomen. Het hypogonadisme zou zelfs kunnen bijdragen tot het hogere cardiovasculaire risico bij obesitas.

In de Massachusetts Male Ageing Study (MMAS) werd inderdaad aangetoond dat een lage testosteronspiegel en een lage SHBG-concentratie risicofactoren zijn van insulineresistentie en het metabool syndroom. Het is evenwel niet bewezen dat toediening van testosteron aan zwaarlijvige patiënten met hypogonadisme gunstige metabole en cardiovasculaire effecten heeft.

C.B.

# Type 2-diabetes wordt stilaan epidemie bij kinderen en adolescenten

Om de frequentie en het verloop van type 2-diabetes in Frankrijk te evalueren heeft de groep van Dr. Tubiana-Rufi in het Parijse ziekenhuis Robert Debré een studie uitgevoerd van alle nieuwe gevallen van diabetes bij kinderen die werden gezien tussen 2001 en 2003. Het onderzoek geeft belangrijke informatie over de evolutie van de ziekte bij kinderen en adolescenten.

**D**e gegevens werden vergeleken met de gegevens die werden verzameld tussen 1993 en 1998. Tussen 2001 en 2003 werden 271 nieuwe gevallen van diabetes bij kinderen gediagnosticeerd: 210 gevallen (75%) van type 1-diabetes, tien gevallen van MODY-diabetes en 19 gevallen van andere vormen of neonatale diabetes. Bij veertien adolescenten werd een type 2-diabetes gediagnosticeerd,

wat overeenstemt met 5,2% van de nieuwe gevallen van diabetes.

Het betrof overwegend meisjes (veertien meisjes tegenover twee jongens) van gemiddeld dertien jaar en met een gemiddelde bmi van 32,4 kg/m<sup>2</sup> (ernstige obesitas). De helft van de adolescenten vertoonde een graad 2-obesitas, die vroeg in het leven was begonnen (meestal voor de leeftijd van vijf jaar). In 92% van

de gevallen had minstens één van de familieleden type 2-diabetes.

## Drie keer zoveel

Tussen 1993 en 2003 nam het aantal nieuwe gevallen van type 2-diabetes toe met factor 2,4. Type 2-diabetes was goed voor 2,2% van de gevallen van diabetes die werden gediagnosticeerd in 1993. In 2003 was dat cijfer opgelopen tot 5,2%. Net zoals elders in de

wereld stijgt de incidentie van type 2-diabetes in Frankrijk sinds tien jaar. De stijging deed zich wel een tiental jaar later voor dan in de Verenigde Staten en op andere continenten.

In Europa zijn de cijfers van Oostenrijk en Duitsland vergelijkbaar met die van Frankrijk: het gaat om een verdrievoudiging van de frequentie tussen 1996 en 2003. Die evolutie moet van dichtbij worden gevolgd. Het verband tussen type 2-diabetes, obesitas en de levenswijze (voeding, sedentair leven) is bekend. In heel wat studies werd een verontrustende stijging van de frequentie van obesitas bij kinderen en adolescenten waargenomen. Type 2-diabetes is daar een complicatie van.

C.B.

**Nieuwe indicatie 2010!** **PP: Kinzalmmono**  
 40 mg 28 tabl. € 28,10  
 80 mg 28 tabl. € 41,15  
 80 mg 56 tabl. € 61,95  
 80 mg 98 tabl. € 93,18

**Het leven vieren.**

**Kinzalmmono®**

**NAAM VAN HET GENEESMIDDEL:** Kinzalmmono 20 mg tabletten - Kinzalmmono 40 mg tabletten - Kinzalmmono 80 mg tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Kinzalmmono 20 mg tabletten. Elke tablet bevat 20 mg telmisartan. Kinzalmmono 40 mg tabletten. Elke tablet bevat 40 mg telmisartan. Kinzalmmono 80 mg tabletten. Elke tablet bevat 80 mg telmisartan. **FARMACEUTISCHE VORM:** Tablet. Kinzalmmono 20 mg tabletten: Witte ronde tabletten gegraveerd met de code 50H aan de ene zijde en het bedrijfssymbool aan de andere zijde. Kinzalmmono 40 mg tabletten: Witte ovale tabletten gegraveerd met de code 51H. Kinzalmmono 80 mg tabletten: Witte ovale tabletten gegraveerd met de code 52H. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:**

**Hypertensie:** Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

**Cardiovasculaire preventie:** Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met:  
 ➤ manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifeer vaatlijden) of  
 ➤ type 2 diabetes mellitus met gedocumenteerde eindorgaanschade.

**Dosering en wijze van toediening:** Behandeling van essentiële hypertensie: De doorgaans effectieve dosering bedraagt 40 mg éénmaal daags. Sommige patiënten hebben al voldoende baat bij een dagelijkse dosering van 20 mg. In gevallen waar de gemiddelde bloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosis telmisartan worden verhoogd tot een maximum van 80 mg. Als alternatief kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met thiazide-type diuretica zoals hydrochlorothiazide, waarvan is aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met telmisartan. Wanneer een verhoging van de dosering overwogen wordt, dient gerespecteerd te worden dat het maximale antihypertensieve effect over het algemeen vier tot acht weken na de aanvang van de behandeling wordt bereikt. **Cardiovasculaire preventie:** De aanbevolen dosering is 80 mg éénmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg telmisartan effectief zijn in het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit. Bij het starten van de behandeling met telmisartan wordt de reductie van cardiovasculaire morbiditeit wordt aanbevolen nauwgezet de bloeddruk te controleren en zonodig is aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk. Telmisartan kan met of zonder voedsel worden ingenomen. **Speciale patiëntpopulaties: Nierinsufficiëntie:** Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering noodzakelijk. Bepaalde gegevens zijn opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij hemodialysepatiënten. Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten. **Leverinsufficiëntie:** Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger dan 40 mg zijn. **Ouderen:** Aanpassing van de dosering is niet nodig. **Kinden:** Kinzalmmono wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid. **Contra-indicaties:** • Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. • Tweede en derde trimester van de zwangerschap en borstvoeding. • Galwegobstructies. • Ernstige leverinsufficiëntie. **Bijwerkingen:** De totale incidentie van bijwerkingen gemiddeld voor telmisartan is 41,4% (vs. 42,2% bij placebo) met een relatief risico van 1,33. In de gecontroleerde studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie. De incidentie van de bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosis en liet geen correlatie zien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten. Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten die werden behandeld voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit kwam overeen met het veiligheidsprofiel bij patiënten met hypertensie. De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit gecontroleerde klinische studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie en uit postmarketing-rapporten. Het overzicht bevat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling zoals gerapporteerd in drie klinische langetermijnstudies met 2142 patiënten die behandeld werden met placebo. **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Zelden:** Overgevoeligheid voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar. De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden

# Verstoring van de darmflora zou obesitas veroorzaken

**De verrassing van het jaar. De darmflora heeft nooit veel aandacht gekregen, maar staat nu volop in de schijnwerpers. Er is inderdaad een hypothese die stelt dat stoornissen van de darmflora obesitas en chronische inflammatoire darmaandoeningen zouden veroorzaken. Een stand van zaken met Prof. Patrice Cani (lid van het Louvain Drug Research Institute van de UCL en van de Groupe de Recherche en Nutrition et Métabolisme, eenheid PMNT).**

**D**e laatste jaren werd veel onderzoek verricht naar de metabole processen die een rol spelen bij de homeostase van het lichaamsgewicht. Daarbij werd aangetoond dat een te hoge calorie-inname en te weinig lichaamsbeweging de belangrijkste twee omgevingsgebonden factoren zijn die een rol spelen bij de pathogenese van metabole stoornissen. Ook wordt onderzoek verricht naar de mechanismen die het centrale zenuwstelsel verbinden met het maag- en darmstelsel, en naar genetische factoren. Zo werden meerdere genen geïdentificeerd die de eetlust, het energieverbruik en andere metabole functies controleren die een invloed hebben op het lichaamsgewicht. Maar die gegevens hebben nu een verrassende wending genomen.

In epidemiologische, klinische en experimentele studies werd inderdaad aangetoond dat de darmflora een rol speelt bij de pathogenese van obesitas. Het werd ook duidelijk dat de ontwikkeling van de metabole afwijkingen die kenmerkend zijn voor obesitas, gepaard

gaat met een laaggradige ontsteking. De oorsprong en de aard van die relaties zijn nog niet duidelijk en nog vele vragen wachten op een antwoord. Via welke mechanismen kan een vetrijke voeding een laaggradige ontsteking veroorzaken? Wat zijn de moleculaire links tussen een vetrijke/calorierijke voeding en een verandering van de bacteriële flora? Hoe kan de bacteriële flora metabole stoornissen in de hand werken?

## De darmflora

De laatste jaren wordt veel onderzoek verricht over de darmflora of de intestinale microbiota. De darmflora vormt een barrière die kolonisatie door pathogene bacteriën tegengaat, maar dat is niet haar enige functie. Dit ecosysteem van  $10^{12}$  tot  $10^{14}$  bacteriën met meer dan 500 geïdentificeerde species, draagt bij tot de rijping van de immunologische functies van de darmen. Dat gebeurt via het aangeboren immuunsysteem met vooral de 'toll like receptors'. De darmflora oefent zo talloze effecten uit op de angiogenese en de motoriek van de darmen.

Volgens recente studies van Jeffrey Gordon (Washington University) zou obesitas niet gewoonweg te verklaren zijn door het genoom, slechte eetgewoontes of onvoldoende lichamelijke activiteit, maar door wezenlijke veranderingen van de samenstelling en de metabole functies van de intestinale microbiota. Zo bevatten muizen met een genetisch bepaalde obesitas (*ob/ob*) tweemaal minder *Bacteroidetes* en een verhoudingsgewijs hoger aantal *Firmicutes* dan wilde muizen. Bij zwaarlijvige mensen worden soortgelijke veranderingen van de flora waargenomen. Na verandering is de flora weer te vergelijken met die bij magere mensen, ongeacht het gevolgde dieet (minder vetten en/of koolhydraten).

In een recente studie werd ook aangetoond dat het aantal bifidobacteriën in de feces tijdens de eerste twaalf levensmaanden hoger is bij kinderen die tijdens de kinderjaren (tot de leeftijd van zeven jaar) een normaal gewicht zullen hebben, dan bij de kinderen die overgewicht zullen ontwikkelen.



Obesitas zou niet gewoon te verklaren zijn door het genoom, slechte eetgewoontes of onvoldoende lichaamsbeweging.

In een andere studie werd aangetoond dat een overmatige gewichtstoename bij zwangere vrouwen correleerde met een toename van het aantal *Bacteroides* tussen het eerste en het derde trimester van de zwangerschap. Al die gegevens wijzen erop dat kwalitatieve veranderingen van de intestinale microbiota gepaard kunnen gaan met obesitas. Dat wil zeggen dat niet alle bacteriën eenzelfde rol spe-

len bij de metabole dialoog met de gastheer.

## Microbiota en ontsteking

Na een vetrijke maaltijd ontwikkelen muizen een metabole endotoxemie met toename van bacteriële lipopolysacchariden (LPS), een ontsteking van het vetweefsel en de lever en metabole stoornissen. De verhoogde plasmaconcentraties van LPS zouden een gevolg

# Laag geboortegewicht beïnvloedt ontstaan metabole aandoeningen

**Hypotrofie bij de geboorte is een risicofactor van de ontwikkeling van metabole aandoeningen op volwassen leeftijd. Een schadelijke intra-uteriene omgeving zou afwijkingen van het metabolisme veroorzaken, die in conflict zouden treden met een rijke postnatale voedingsomgeving en metabole aandoeningen in de hand zouden werken. Een gesprek met Prof. Claire Lévy-Marchal van de Parijse universiteit Diderot.**

**O**p het einde van de jaren tachtig werd een nieuw concept uitgewerkt dat een verband aantoonde tussen het foetale leven en bepaalde complexe aandoeningen bij volwassenen, zoals het metabool syndroom. Er werd veel onderzoek verricht naar die foetale programmering. Daarbij werd aangetoond dat kleine afmetingen bij de geboorte gepaard gaan met een hogere morbiditeit op volwassen leeftijd, met vooral een hoger risico van type 2-diabetes, hypertensie en ischemisch hartlijden.

Het gewicht en de lengte bij de geboorte, merkers van de kwaliteit van de foetale groei en voeding, kunnen dus later afwijkingen van het metabolisme veroorzaken tijdens de kinderjaren en op volwassen leeftijd. Ze programme-

ren het lichaam dus als het ware om bepaalde aandoeningen te ontwikkelen.

De meeste argumenten voor die theorie komen uit retrospectieve epidemiologische studies, die grotendeels werden uitgevoerd bij volwassenen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de gegevens. In die studies werd ook benadrukt dat de ongunstige factor niet zozeer het geboortegewicht is (dat trouwens zeer variabel is bij de mens), maar wel magerheid bij de geboorte. In veel artikels wordt gesproken over baby's die 'small for date' zijn, maar de echte risicofactor is blijkbaar de hypotrofie bij de geboorte als gevolg van een geringere foetale groei.

## Diabetes

Een mogelijke verklaring voor het verband tussen 'small for date' en diabetes zou kunnen zijn dat afwijkingen van de foetale groei een invloed hebben op de groei van de pancreas en meer bepaald op de prenatale verwerving van de hoeveelheid bètacellen. Bij jongvolwassenen die 'small for date' werden geboren, werden afwijkingen van de insulinesecretie gemeten. Dat lijkt de dierexperimentele gegevens te bevestigen. Maar bij onderzoek van de prospectieve Haguenau-cohorte kon die conclusie niet worden gevalideerd. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek van foetale pancreassen kon bovendien geen verschil worden teruggevonden in de vorm van de bètacellen, het aantal eilandjes van Langerhans



Kleine afmetingen bij de geboorte gaan gepaard met een hogere morbiditeit op volwassen leeftijd.

en de grootte van die eilandjes tussen foetussen met een normale groei en foetussen met een intra-uteriene groeiretardatie.

Bij evaluatie van de insulineresistentie bij volwassenen en kinderen die te weinig wogen bij de geboorte, werd evenwel vastgesteld dat ze een verminderde insulinegevoeligheid vertoonden, ongeacht de vertekende factoren en meer bepaald ongeacht de body mass index. In dat geval levert de Haguenau-cohorte soortgelijke resultaten op: de gevoeligheid voor insuline was ongeveer een derde lager bij de

proefpersonen met een laag geboortegewicht, ongeacht de wijze waarop de insulinegevoeligheid werd gemeten en ongeacht eventuele andere factoren die insulineresistentie veroorzaken, zoals roken, orale anticonceptiva, familiale antecedenten van diabetes en dyslipidemie. In die Engelse studie, die werd uitgevoerd bij 600 kinderen van tien tot elf jaar, werd dus al insulineresistentie aangetoond tijdens de kinderjaren. Het is dus een van de eerste afwijkingen bij de foetale programmering van metabole aandoeningen.

## Behandeling van type 2 diabetes

## Het LEAD programma, foutloos parcours voor liraglutide

**In het LEAD programma bewijst liraglutide (Victoza®) bij meer dan 4.500 patiënten zijn hypoglycemiërend effect in combinatie met gewichtsverlies. Rekening houdend met deze resultaten werd er in juli 2009 een Europese goedkeuring bekomen voor de registratie van liraglutide. Binnenkort wordt de terugbetaling in België verwacht.**



→ kunnen zijn van een verhoogde productie van endotoxine in de darmflora. Normaal laat het darmepitheel geen LPS door, maar endogene of exogene evenementen (alcohol, stress, ioniserende stralen) kunnen dat barrièremechanisme verstoren en de LPS-spiegel verhogen.

Recentelijk heeft de groep van Prof. Cani aangetoond dat veranderingen van de intestinale microbiota in samenhang met obesitas (veroorzaakt door een vetrijke voeding of genetisch *ob/ob*) de darmbarrière konden verstoren, waardoor de permeabiliteit van het slijmvlies toeneemt. Er is geen correlatie met gram-negatieve bacteriën, maar er is wel een zeer significante correlatie tussen de endotoxinemie en het aantal bifidobacteriën. Van die laatste is bekend dat ze het LPS-gehalte in de darmen kunnen verlagen en de functie van de darmbarrière kunnen verbeteren. Een bewijs daarvan is dat de intestinale permeabiliteit in vivo en ex vivo significant verbetert als de flora weer in evenwicht wordt gebracht door een geschikte aanvoer van bacteriën. Dat laatste gaat gepaard met een sterke daling van de inflammatoire tonus, de metabole endotoxinemie en de plasmaconcentraties van cytokines en chemokines.

Mogelijk wordt dat effect in gang gezet door concomitante toediening van een hormoon dat een rol speelt bij de groei en de proliferatie van het darmepitheel, *Glucagon-like Peptide-2* (GLP-2). Toediening van GLP-2 herstelt de

darmfunctie in verschillende pathologische situaties zoals een darmresectie en inflammatoire darmaandoeningen (rectocolitis, coeliakie). Dat wijst erop dat GLP-2 een therapeutische rol zou kunnen spelen bij de laaggradige ontsteking die wordt veroorzaakt door een verhoogde permeabiliteit van de darmen bij zwaarlijvige patiënten.

**Doos van Pandora?**

In meerdere experimentele studies werd aangetoond dat de intestinale microbiota een rol speelt bij de controle van obesitas en de energiehomeostase. Het verschil in darmflora tussen gezonde mensen en patiënten met obesitas of type 2-diabetes is een belangrijke ontdekking, die veel vragen opwekt en vooral veel hoop doet rijzen. Hoe kunnen we het stoceren van energie en de ontwikkeling van de vetmassa, de metabole afwijkingen bij metabole endotoxinemie, en de ontsteking controleren? Zou het volstaan om de darmflora weer in evenwicht te brengen om een invloed uit te oefenen op obesitas en de gevolgen ervan? Het is nog te vroeg om daarop te antwoorden, maar feit is dat die denksproten moeten worden uitgediept gezien de schadelijke lichamelijke en geestelijke gevolgen van obesitas en de daarmee samenhangende comorbiditeit.

**Dr. Claude Biéva**

**→ Metabool syndroom**

Is een laag geboortegewicht een risicofactor van de ontwikkeling van een metabool syndroom, dat doorgaans ischemische accidenten van de hersenen of het hart voorafgaat? Op de leeftijd van 50 jaar blijkt het risico tien keer hoger te zijn als het geboortegewicht lager was dan 2,5 kg, dan als het geboortegewicht  $\geq 4,5$  kg was, ongeacht de bmi. Sommige elementen van het metabool syndroom verschijnen al vroeg in het leven.

Bij kinderen die bij de geboorte al 'small for date' waren, kan al vanaf de leeftijd van een jaar een stijging van de triglyceriden worden waargenomen. In de cohorte van Haguenu waren de gemiddelde waarden van de componenten van het metabool syndroom significant hoger bij de proefpersonen die te weinig wogen bij de geboorte. Het metabool syndroom – zoals gedefinieerd door het NCEP-ATP III – komt zeven keer vaker voor bij de proefpersonen met een laag geboortegewicht. De laagste insulinegevoeligheid ging samen met een stijging van de systolische en de diastolische bloeddruk, de plasmatriglyceriden, de glykemie en de taille-heupverhouding.

**Inhaalgroei**

Kinderen die met een te laag gewicht worden geboren, vertonen een zogeheten inhaalgroei, die schadelijk kan

zijn. Kinderen die het magerst zijn bij de geboorte en op de leeftijd van zeven jaar een gewicht hebben dat gelijk is aan of hoger dan het gemiddelde, vertonen een hogere incidentie van coronaïr lijden. In de cohorte van Haguenu ging de inhaalbeweging van de bmi tussen de geboorte en de volwassen leeftijd ook gepaard met insulineresistentie. Door die inhaalgroei kan het kind de groeiachterstand die tijdens het foetale leven werd opgelopen, inhalen en zijn lichaamssamenstelling corrigeren.

De inhaalgroei betreft evenwel niet alleen de magere weefsels, maar ook het vetweefsel. De herpositionering van het kind op zijn genetische groeicurve gaat gepaard met een overmatige toename van vetmassa. Dat wijst erop dat die groei de eerste levensjaren waarschijnlijk heilzaam is, maar soms schadelijk kan zijn. Ook de leptinespiegels zijn lager bij mensen die te weinig wogen bij de geboorte, zelfs na correctie voor het geslacht, de bmi en de insulinespiegel.

Tot besluit is 'small for date' zeker een risicofactor van de ontwikkeling van insulineresistentie en type 2-diabetes, iets wat nog in de hand wordt gewerkt door overgewicht. De inhaalgroei kan in sommige gevallen schadelijk blijken door een relatief teveel aan vetweefsel met insulineresistentie tot gevolg.

**C.B.**

**W**at geldt voor alle chronische aandoeningen, geldt ook voor type 2 diabetes: de aanpak is verre van optimaal. Duizenden mensen kennen hun diagnose niet. En bij ongeveer 40% van de behandelde patiënten is de aandoening niet onder controle. Komt daarbij dat patiënten die een behandeling krijgen, de neiging hebben om in gewicht toe te nemen, wat ook een bezwarend element is in de aanpak van type 2 diabetes. Dat verklaart de zoektocht naar nieuwe therapeutische behandelingen. In dat opzicht zijn GLP-1-analogen een belangrijke therapeutische aanwinst. Twee hormonen in het incretinesysteem – GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*) en GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) – spelen een belangrijke rol in de glucosehomeostase. GLP-1 remt de glucagonsecretie en op die manier ook de glucoseproductie in de lever, en stimuleert de insulinesecretie op een glucose afhankelijke manier, vertraagt de maaglediging, dus ook de absorptiesnelheid van suikers, en heeft een direct effect op het verzadigingsgevoel. Probleem is dat dit incretine-effect bij type 2 diabetici voor een deel afwezig is. Dat resulteert in een lagere en later optredende insulinepiek na de maaltijd, en in een abnormale toename van de postprandiale glycemie. Vandaar het idee om GLP-1 therapeutisch toe te dienen.

**Creatie van een analoog**

Het therapeutisch gebruik van GLP-1 wordt echter verhinderd door de korte halfwaardetijd van dit intestinaal peptide. Reeds na enkele minuten wordt het vernietigd door een dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). Twee

oplossingen voor dit probleem zijn ontwikkeld: het gebruik van een DPP-IV-remmer die de afbraak van endogeen GLP-1 afremt; of het toedienen van een GLP-1-analoog met dezelfde eigenschappen als het endogene hormoon maar dat resistent is aan DPP-IV. Het is deze weg die Novo Nordisk is ingeslagen, met de ontwikkeling van liraglutide (Victoza®). Deze molecule heeft 97% homologie met het natieve GLP-1. Twee wijzigingen die mineur lijken, zijn uiteindelijk bepalend: lysine op positie 34 werd vervangen door arginine; en een vetzuur werd geacyleerd op aminozuur 26. Dit zorgt voor een associatie van heptameren en een bindingaan albumine die een vertraagde absorptie induceert op het niveau van de injectieplaats en resistent is aan DPP-4. Het resultaat is een stabiel, niet-immunogeen, langwerkend (halfwaardetijd : 13 uur) product, dat zich leent tot één injectie per dag, op een vast gekozen tijdstip onafhankelijk van de maaltijden.

**Klinische data brengen evidentie**

Het LEAD-programma<sup>1,2,3,4,5,6</sup> (*Liraglutide Effects and Action in Diabetes*) is een uitgebreid multicentrisch programma (40 landen). Het bundelt 6 klinische fase III-studies die het gunstige effect van liraglutide bestuderen bij ongeveer 4.600 type 2 diabetespatiënten. In de verschillende LEAD studies werd liraglutide in verschillende doses (0,6, 1,2, 1,8 mg) toegediend, in monotherapie of in combinatie met andere orale antidiabetica, metformine en/of een hypoglycemiërend sulfamide en/of glitazon versus placebo of een actieve

vergelijkende molecule. Dat alles voor de duur van 26 of 52 weken. Algemeen werd een HbA1c daling van 0,8 tot 1,5% en een afname van het lichaamsgewicht van 1,0 tot 3,2 kg waargenomen, die behouden bleven. Verder was er een afname van de systolische bloeddruk tot 6,7 mmHg. Tot slot bereikten meer patiënten onder liraglutide versus andere antidiabetica een samengesteld eindpunt van een HbA1c <7%, zonder gewichtstoename en afwezigheid van hypoglycemie.

**Een foutloos parcours**

In LEAD legt liraglutide tegenover andere orale antidiabetica en tegenover insuline een foutloos parcours af, door zijn gunstig effect op de glycemie en het lichaamsgewicht. Daarnaast heeft de verbinding ook een effect op de cardiovasculaire risicofactoren, een vasodilerend effect en een natriuretisch effect, en beschermt ze de betacellen in de pancreas wat de ziekteprogressie kan vertragen. De gegevens van LEAD hebben geleid tot de Europese goedkeuring van Victoza® in juli 2009. In België verwachten we binnenkort de terugbetaling voor liraglutide, voorgeschreven voor patiënten met een onvoldoende glycemische controle onder orale bithérapie.

1. Buse JB, et al. Lancet 2009;374:39-47  
2. www.clinicaltrials.gov/leadstudies 2009  
3. Garber A, et al. Lancet 2009;373:473-81  
4. Nauck M, et al. Diabetes Care 2009;32:84-94  
5. Russell-Jones D, et al. Diabetologia 2009;52:2046-2055  
6. Zinman P, et al. Diabetes Care 2009;32:1224-30

Liraglutide wordt gecommmercialiseerd door NovoNordisk onder de naam Victoza®

# Type 2-diabetes behandelen met obesitaschirurgie?

In de Verenigde Staten is het aantal interventies voor obesitaschirurgie tussen 2000 en 2006 verviervoudigd. Dat is toe te schrijven aan de hogere prevalentie van vooral morbide obesitas. Maar wie vermagering zegt, zegt regressie van de type 2-diabetes. Waarom zouden we geen diabetespatiënten opereren met een bmi die een tikkeltje boven de normale waarden ligt, zeggen de chirurgen. Wishful thinking of werkelijkheid? Het antwoord van Prof. Jean-Paul Thissen (UCL St-Luc).

**O**besitaschirurgie is momenteel de beste behandeling voor morbide obesitas, vooral omdat in enkele jaren tijd veel technologische vooruitgang werd geboekt. De ingreep die in België het meest wordt uitgevoerd, is het plaatsen van een aanpasbare maagring met laparoscopie. Die ingreep heeft de verticale gastrectomie (waarvoor meestal een laparotomie moet worden uitgevoerd) definitief vervangen. De vermagering (50%) na het plaatsen van een maagring heeft enkel te maken met een geringere voedselname als gevolg van een vroeg verzadigingsgevoel. Dat is toe te schrijven aan de snelle vulling van de maagzak. De techniek verliest nu echter wat terrein.

Een andere techniek, die aan belangstelling wint, is de maagderivatie of -bypass, waarbij de maag wordt verkleind tot een zak van 30 ml en direct wordt geanastomoseerd op een lis van het proximale jejunum. Hierbij worden de maag, het duodenum en een klein gedeelte van het jejunum dus overbrugd. De vermagering bedraagt hier 75% van het overgewicht.

Een biliopancreatische derivatie bestaat uit een subtotale gastrectomie waarbij een maagzak van 200-300 ml wordt gevormd. Het distale segment van de dunne darm (250 cm) wordt eerst gescheiden van het proximale. Daarna wordt het proximale stuk van het distale segment geanastomoseerd op de maagzak en dat vormt dan de voedsellus. De vermagering

bedraagt 64%, maar er kunnen complicaties optreden zoals een vaak ernstige malabsorptie.

Een longitudinale gastrectomie tot slot wordt vandaag bij hoogrisicopatiënten voorgesteld als een eerste stap in afwachting van een definitievere ingreep. De vermagering is van dezelfde grootteorde (50%) als na het plaatsen van een maagring en zou kunnen te danken zijn aan de eliminatie van de ghrelineproducerende cellen. Ghreline is een krachtig eetluststimulerend hormoon. Maar wie vermagering zegt, zegt ook verbetering van de glykemiecontrole. Veel diabetespatiënten zijn niet goed onder controle ondanks een combinatie van doeltreffende antidiabetica. Heel wat onderzoekers vragen zich dan ook luidop af of die technisch optimale chirurgische aanpak uiteindelijk niet de ultieme behandeling voor type 2-diabetes zou kunnen zijn.

## Remissie

Na het plaatsen van een aanpasbare maagring gaat 57% van de type 2-diabetespatiënten in remissie. Na maagbypass is dat 81% en na een biliopancreatische derivatie 95%. Dat gunstige effect van chirurgie wordt nog geïllustreerd door de resultaten van een meta-analyse (1) van 621 studies met in het totaal 135.246 patiënten, van wie 23% met type 2-diabetes. De gemiddelde initiële bmi van de patiënten was 48 kg/m<sup>2</sup> en de gemiddelde leeftijd 40 jaar.



Uit studies blijkt dat obesitaschirurgie de diabetes verbetert.

Na chirurgie bedroeg de gemiddelde vermagering 56% van het overgewicht. De sterkste vermagering werd verkregen na biliopancreatische derivatie (64%) en de zwakste met de maagring (46%). De resultaten na maagbypass liggen daartussenin (60%).

Door de vermagering genas de diabetes bij 78% van de patiënten en verbeterde de diabetes bij 87%. Die resultaten bleven minstens twee jaar gehandhaafd. Er kwam wel wat kritiek op de meta-analyse. Zo werden de criteria van diabetes soms niet goed gepreciseerd en ging het merendeels om retrospectieve, niet-gerandomiseerde studies. Ook werden meerdere factoren geïdentificeerd die een voorspellende waarde hebben voor de remissie van diabetes na chirurgie. Hoe minder lang de diabetes bestaat (< 5 jaar), hoe groter de kans is op een remissie.

Dat is logisch aangezien de ziekte maar reversibel is als de disfunctie van de bètacellen niet te ver gevorderd is. De kans op remissie is ook hoger als de initiële glykemiecontrole beter is en als de diabetes niet te ernstig is. In de praktijk gaat het dan om een diabetes waarvoor geen insuline moet worden gegeven. Het percentage remissie na een interventie is evenredig aan de vermagering. De mate van het initiële overgewicht blijkt geen invloed te hebben op het remissiepercentage, ook al zou het percentage remissie hoger zijn bij een gynoïde distributie van het vetweefsel.

## Is het effect duurzaam?

In de SOS-studie (2) die werd uitgevoerd bij patiënten die op het ogenblik van de interventie geen diabetes hadden, verlaagde bariatrische chirurgie de incidentie van diabetes na twee jaar met factor acht en na tien jaar met factor 3,5 in vergelijking met de medisch behandelde groep. Maar het percentage remissie, dat 72% bedroeg na twee jaar, was maar 36% meer na tien jaar. Dat komt misschien omdat in die studie overwegend restrictieve ingrepen (gastroplastiek en maagring) werden uitgevoerd.

Het remissiepercentage na gastric bypass blijft hoog (83%), ook 14 jaar na chirurgie. Een recidief is vaak toe te schrijven aan een stijging van het gewicht. Pluspunten van bariatrische chirurgie zijn - naast het effect op de diabetes - een betere controle van de arteriële hypertensie en de dyslipidemie, vooral dan van de hypertriglyceridemie met lage HDL-cholesterol. Alle parameters van het metabool syndroom verbeteren dus. Ook de steatose en het slaapapneusyndroom verbeteren sterk na obesitaschirurgie.

Chirurgie verlaagt niet alleen de comorbiditeit, maar ook de mortaliteit zoals werd aangetoond in een retrospectieve analyse van meerdere studies en vooral in de prospectieve SOS-studie. De mortaliteit na bariatrische chirurgie daalde met 30%, vooral door een lagere incidentie van hart- en vaatandoeningen en kanker.

## Risico op complicaties?

Volgens de meta-analyse van Buchwald bedraagt de sterfte bij obesitaschirurgie 0,3%. Dat is vergelijkbaar met de sterfte na cholecystectomie. Complicaties worden waargenomen in 5 tot 15% van de gevallen. Het risico hangt af van het profiel van de patiënt, maar vooral van de ervaring van de chirurg en het ziekenhuis. De kans op complicaties is veel hoger bij een patiënt ouder dan 45 jaar met een bmi > 45 kg/m<sup>2</sup>, AHT, een slaapapneusyndroom en antecedenten van tromboembolie. Op korte termijn (< 30 dagen) is er meestal sprake van braken en voedselintolerantie.

De belangrijkste complicaties na een maagbypass zijn bloedingen en fistelvorming. Op lange termijn (> 30 dagen) zijn de frequentste complicaties na het plaatsen van een maagring erosie van de maagwand, verschuiving van de ring en reservoirproblemen. Na een bypass worden vooral ulcera van de rand, stenose van de anastomose en occlusie door een interne hernia waargenomen. Het percentage heringreep is vrij hoog na het plaatsen van een maagring en laag na

een bypass. Carentietoestanden tot slot (eiwitten, ijzer, vitamine B12, foliumzuur, calcium, vetoplosbare vitamines) zijn zeldzaam met de maagring. Ze komen vaker voor na een bypass en zijn de regel na biliopancreatische derivatie. In dat geval zijn dan ook supplementen gewettigd.

## Onopgeloste vragen

Het is niet bekend hoeveel het gewicht moet dalen om de diabetes te verbeteren. In meerdere studies werd aangetoond dat obesitaschirurgie diabetes kan verbeteren zelfs bij patiënten met een bmi < 35 kg/m<sup>2</sup>, en zelfs als de vermagering minder uitgesproken is dan bij morbide obesitas. Sommige experts denken dan ook dat de heelkundige ingreep de diabetes zou kunnen verbeteren, zelfs zonder enige vermagering, zoals werd vastgesteld in diervormen.

Vandaar het idee om de indicatie voor de ingrepen uit te breiden tot diabetespatiënten die niet voldoen aan de criteria voor bariatrische chirurgie. We spreken dan van metabole chirurgie en niet meer van obesitaschirurgie. Op dit ogenblik zijn er echter onvoldoende argumenten om een dergelijke ingreep aan te bevelen bij diabetespatiënten met een bmi < 35 kg/m<sup>2</sup>. Bij patiënten met een bmi > 35 wordt bypasschirurgie aanbevolen in een stadium waar de disfunctie van de bètacellen nog niet irreversibel is, dus vrij vroeg in het verloop van de ziekte. Om al die redenen heeft de American Diabetes Association bariatrische chirurgie opgenomen in de richtlijnen van 2009 voor de behandeling van type 2-diabetes, ook al omdat die chirurgie de cardiovasculaire mortaliteit op lange termijn zou moeten verlagen (3).

Dr. Claude Biéva

- Referenties:  
1. Buchwald H, et al. Am J Med 2009; 122:248-256.  
2. Sjostrom L, et al. NEJM 2004;351:2683-2693.  
3. ADA Diabetes Care 2009 suppl 1:S13-S61.

**MEDI**  
DRUGDATA

Ontdek de troeven  
van onze producten op

[www.medibridge.be](http://www.medibridge.be),

bel naar 02 600 40 40

of stuur een mail naar

[medibridge@be.cmpmedica.com](mailto:medibridge@be.cmpmedica.com)



## Behandeling van type 2-diabetes

## De troeven van exenatide

**Een modern antidiabeticum moet idealiter het HbA1c reduceren, met een goede tolerantie en zonder gewichtsproblemen. Exenatide (Byetta®), een incretinomimeticum, vervult deze missie en gaat zelfs verder met experimentele effecten op hart, nieren en verminderde cardiovasculaire risicofactoren in een drie jaar durende follow-up studie.**

**B**ij type 2-diabetes (T2D) wordt van het optimale geneesmiddel verwacht dat het werkt op het HbA1c, goed getolereerd wordt wat synoniem is voor een goede compliance, zonder risico voor hypoglykemie en zonder gewichtstoename. Volgens professor J. Bringer (Montpellier), moeten we deze criteria in het achterhoofd houden vermits wij artsen zijn van een persoon in zijn totaliteit en niet alleen artsen voor het suikerprobleem... Wat zegt onze huidige klinische ervaring? In een van de studies geeft het toevoegen van exenatide (EXE) een supplementaire daling van 1% van het HbA1c en een gewichtsverlies van 4 tot 5 kg bij type 2-diabetici die onvoldoende onder controle zijn, maar reeds behandeld worden met metformine, met een sulfamide of met beide. Byetta® wordt subcutaan toegediend. Bestaat er een "needle phobia"? Slechts 2 patiënten op de meer dan 200 heb-

ben de injectie geweigerd in mijn dagelijkse praktijk, wat klinici toch moet geruststellen, getuigt of Prof. C. Wysham. Bij deze gegevens komen nog die van een Belgische retrospectieve observationele studie<sup>1</sup>. Zij evalueert bij 299 obese patiënten (55%) met T2D, gewichtsverlies en HbA1c-daling met EXE 5 µg 2x/d + sulfamide en metformine gedurende 3, 6 en 12 maand. Het gewicht daalt significant (van 97 ± 20 tot 94 ± 20 kg na 3 maand, van 98 ± 20 tot 94 ± 22 na 12 maand), evenals het HbA1c (van 9 ± 1,3 tot 7,8 ± 1,1% na 3 maand, van 9,1 ± 1,4 tot 7,5 ± 1,2% na 12 maand) met een significante correlatie na 3 maand (r = 0,21, p = 0,001) die behouden blijft na 12 maand (p=0,019).

**Welk effect op de bètacel?**

Een andere studie<sup>2</sup> heeft de wijzigingen van de bètacelfunctie (B) en/of de insulinegevoeligheid (S)

onderzocht via het HOMA-model, evenals het product (BxS), na behandeling met EXE bij 33 type 2-diabetici bij wie een orale bitherapie gefaald had. Na 6 maand was de HOMA-B-waarde significant gestegen (van 33 ± 24 tot 43 ± 23%, p=0,021) terwijl de HOMA-S-waarde niet significant gewijzigd was. Het hyperbole product BxS was 70% hoger, het HbA1c ging van 8,8 naar 7,6%, het BMI daalde van 32,2 naar 31 kg/m<sup>2</sup> (p<0,0001) en de middellomtrek daalde van 112 naar 109 cm (p<0,0061). Het besluit was dat exenatide de waarde van de bètacelfunctie en het hyperbole product verbeterde na 6 maand behandeling, zonder wijziging van de insulinegevoeligheid en dit ondanks het gewichtsverlies. Het is vooral de verbetering van de bètacelfunctie die de winst in HbA1c verklaart na 6 maand behandeling met exenatide.

**Verder dan de glykemiecontrole**

Naast glykemiecontrole en gewichtsverlies kan exenatide nog andere effecten hebben. Volgens professor B. Verges (Dijon), zijn het vooral cardiovasculaire effecten met een rechtstreeks effect op het myocard door de aanwezigheid van GLP-1 receptoren in het myocard. Men heeft experimenteel een positief inotropo effect vastgesteld bij hartfalen zowel bij diabetici als bij niet-diabetici, een effect op de LVEF en een rechtstreekse vasodilatatie van het vaatendotheel. Er zijn ook onrechtstreekse effecten zoals een "diuretic-like" effect met verhoogde natriuresis en een vermindering van de glomerulaire filtratie. Anderzijds heeft EXE een gunstig effect op de cardiovasculaire risicofactoren, met een daling van de systolische (-1,3 mmHg) en de diastolische bloeddruk (-2,7 mmHg), van triglyceriden (-12%), van LDL-cholesterol (-6%), en een verhoging van HDL-cholesterol (+20%) in een follow-up studie van meer dan drie jaar. Volgens professor Verges, kan men deze plejade aan effecten redelijkerwijze niet ontkennen wanneer men het belang ziet van het cardiovasculaire luik in het globale beheer

en de prognose van de diabetespatiënt.

**De troeven**

Exenatide (Byetta®) is een GLP-1-receptor agonist die door zijn incretine-effect werkt op de pancreas, de lever, de maag en de voedselinname. Het resultaat is een betere glykemiecontrole met een gewichtsverlies, wat een mogelijk voordeel is voor de cardiovasculaire risicofactoren en bij uitbreiding voor het metabool syndroom. Een praktisch voordeel is de gebruiksvriendelijkheid, zonder nodige titratie al naar gelang de maaltijden, de lichaamsbeweging of de resultaten van de glykemiezelfcontrole. ■

Referenties:  
1. Buysschaert M, et al. SFD 2010;#P04  
2. Preumont V, et al. SFD 2010;#P82

Naar een debat van de laboratoria Lilly en posters voorgesteld op het SFD-congres, Diabetes 2010; 16-19 maart, Lille.

## Kool eten om tegen kanker te strijden

**Vandaag heeft Christine Schümann (Christian-Albrechts-Universität, Kiel) de European Alpro Foundation Award 2009 gewonnen. Die award is een prestigieuze onderscheiding voor een scriptie die de effecten van plantaardige voeding en de impact ervan op de menselijke gezondheid onderzoekt. Vandaag werd de award voor de tweede keer uitgereikt. Christine Schümann kreeg de prijs overhandigd door Europarlementslid Dr. Renate Sommer. Met de award wil Alpro Foundation Europees wetenschappelijk onderzoek op het gebied van plantaardige voeding en gezondheid stimuleren.**

**De winnende scriptie**

De winnende scriptie werd geselecteerd uit vijf Europese kandidaturen die de nationale prijs in hun land al hadden gewonnen. Christine Schümann kreeg de award voor haar onderzoek naar de invloed van de consumptie van koolgewassen op kankerpreventie.

"Onderzoek naar kanker en hoe we bepaalde kankervormen kunnen voorkomen door kleine wijzigingen in ons dieet, is natuurlijk uitermate belangrijk. Dat soort onderzoek helpt de aandacht te vestigen op het belang van een evenwichtige voeding voor onze gezondheid. Met de Alpro Foundation Award wil Alpro Foundation de kennis over voeding via onderzoek vergroten", zegt Christine Debeuf van de bestuursraad van Alpro Foundation.

Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat de consumptie van kool-

gewassen zoals broccoli het risico op verschillende kankers kan verlagen. Christine Schümann heeft in haar onderzoekscriptie bestudeerd welke bestanddelen in broccoli dat beschermende effect veroorzaken.

Broccoli en andere koolgewassen bevatten grote hoeveelheden bestanddelen (zwavelhoudende glucosinolaten), die door het enzym myrosinase (dat van nature aanwezig is in die groenten) kunnen wor-

den omgezet in actieve bestanddelen (isothiocyanaten en indolen). Een van die actieve bestanddelen, sulforafaan, stimuleert de afweermechanismen in cellen om ze te beschermen tegen kanker.

Het afweermechanisme houdt verband met een verhoogde antioxidantactiviteit en Nrf2-activiteit, allebei belangrijk bij kankerpreventie. De scriptie van Christine Schümann toont aan dat de omzetting door het enzym myrosinase, dat van nature aanwezig is in koolgewassen, essentieel is voor de beschermende eigenschappen van koolgewassen.

Tijdens de uitreikingsplechtigheid benadrukte prof. Dr. Jaak Janssens, voorzitter van de Europese Organisatie voor Kankerpreventie (European Cancer Prevention Organization), hoe belangrijk onze voeding is bij de preventie van kanker.

**De European Alpro Foundation Award voor Masters: jong wetenschappelijk onderzoek steunen**

Met de European Alpro Foundation Award voor Masters wil Alpro Foundation wetenschappelijke kennis over en wetenschappelijk onderzoek naar voeding en gezondheid steunen en stimuleren. "Wetenschappelijk onderzoek is de grondslag voor vooruitgang in onze samenle-

ving. Dankzij de wetenschap vinden we oplossingen voor moderne problemen, kunnen we vernieuwen en ook naar de toekomst kijken", aldus professor Delzenne, voorzitter van de jury. "De Alpro Foundation volgt het werk van jonge wetenschappers op en belooft het, wat een extra stimulant betekent voor jonge mensen om zich te wijden aan voedingsonderzoek."

De prijs wordt voor de tweede keer uitgereikt aan masterstudenten uit vijf Europese landen: België, Nederland, Duitsland, Italië en het Verenigd Koninkrijk (inclusief Ierland). De scriptie van Christine Schümann werd gekozen uit 43 inzendingen.

Al sinds 1996 wordt de Alpro Foundation Award toegekend aan Belgische bachelorstudenten. In 2008 besliste de Alpro Foundation om ook masterstudenten die een uitzonderlijke scriptie schreven over voeding op basis van planten, te belonen. Eén masterstudent wordt in het bijzonder beloond met de European Alpro Foundation Award. ■

Naar een persmededeling van Alpro Foundation

