

Endocrinologie anno 1998

*Naar een interview met C. Mathieu, dienst Endocrinologie, UZ Leuven, KUL
Medi-Sfeer, februari 1999, nummer 91 - pg. 29-32*

Trefwoorden: bloeddruk - diabetes type 2 - obesitas

Vooraf op gebied van diabetes mellitus type 2 was 1998 een belangrijk jaar, waarin zeer duidelijk werd dat deze aandoening dient beschouwd te worden als een globaal metabool syndroom waarbij niet enkel de regeling van de glycemie maar ook van andere factoren zoals de bloeddruk primordiaal is. Een defaitistische houding is allerm minst aangewezen. Voor een andere pathologie die meer en meer epidemische vormen aanneemt, met name obesitas, werd het voorbije jaar de lipasremmer orlistat geïntroduceerd.

Het was vooral type 2 diabetes dat vorig jaar in de kijker stond. Dat is ook niet te verwonderen aangezien deze vorm van suikerziekte veruit het meest frequent voorkomt en dat de komende jaren een spectaculaire stijging van de incidentie verwacht wordt. Voor België schat men een toename van de huidige 5% van de bevolking naar 10% binnen 10 jaar. De redenen liggen voor de hand: almaar ouder, obeser en sedentairder worden van de populatie. Dit probleem stelt zich overigens niet enkel in onze streken maar nog meer in de ontwikkelingslanden, waar de levensstandaard ook geleidelijk toeneemt met een caloriedensere voeding als gevolg. Diabetes moet gezien worden in het kader van een groter metabool syndroom waarbij als gevolg van overgewicht de insulineresistentie toeneemt met als gevolg hyperinsulinisme, stijging van LDL, triglyceriden en arteriële bloeddruk, daling van antistollingsproducten en uitputting van de β -cellen. Dit alles leidt tot een aanzienlijke verhoging van het cardiovasculair risico. In de kader van het globaal metabolisch syndroom blijkt dat de insulineresistentie primordiaal is. Toch mag men andere fysiopathologische factor van diabetes niet vergeten, met name de omvang van de insulinesecretie, die kan gestimuleerd worden door een aantal moleculen.

UKPDS: glycemie en bloeddruk strikt regelen

De resultaten van de UKPD-Study (United Kingdom Prospective Diabetes), die in het voorbije jaar werden gepubliceerd en die betrekking hadden op meer dan 5.000 patiënten met een follow-up van 10 tot 20 jaar, gaven een antwoord op de vragen hoe belangrijk de regeling van de glycemie is en op welke manier dit best gebeurt enerzijds, en welk belang de bloeddrukregeling heeft bij type 2 diabetespatiënten anderzijds. De studie besluit dat een zo scherp mogelijke regeling van de glycemie belangrijk is om microvasculaire complicaties zoals retinopathie en nefropathie te voorkomen. Hierbij bestaat geen drempel maar gaat het om een continuüm: hoe scherper de glycemie geregeld is, hoe minder verwickelingen. Voor de complicaties op macrovasculair gebied bestond dit verband eveneens, al was het minder duidelijk. Zowel de algemene als de cardiovasculaire mortaliteit lagen lager in de intensief behandelde groep tegenover de conventioneel behandelde controlegroep. Op welke manier de glycemiecontrole werd doorgevoerd, met insuline of met su[fonylurea, maakte in deze studie geen verschil. Wel bleek in de groep van obese diabetici type 2 (met een lichaamsgewicht boven de 120% van hun ideaal gewicht) dat behandeling met metformine een betere bescherming bood tegen mortaliteit en macrovasculaire en microvasculaire verwickelingen.

Een opvallende vaststelling was dat een scherpe regeling van de bloeddruk zo mogelijk nog meer effect had op de preventie van microvasculaire en macrovasculaire complicaties. Dit effect was zelfs nog meer uitgesproken dan de scherpe glycemiecontrole. Of de bloeddrukregeling nu gebeurde met een β -blokker of met een ACE-inhibitor maakte geen verschil uit. Dit kan verklaard worden door het feit dat er in deze populatie erg veel cardiovasculaire verwickelingen optreden, maar ook op de microalbuminurie bleken de ACE-inhibitoren geen bijkomend effect te hebben.

We kunnen dus besluiten dat bij type-2-diabetes het ganse metabool syndroom dient behandeld te worden en niet enkel de hyperglycemie. Zowel de controle van de glycemie als van de bloeddruk dienen zo strikt mogelijk te geschieden. Bij deze behandeling lijkt het belangrijk gebruik te maken van insuline-sensitisers zoals metformine, waarvan we tot heden toe spijtig genoeg het exacte werkingsmechanisme nog niet kennen. Er zijn echter een aantal moleculen in de pijplijn die als insuline-sensitisers zouden werkzaam zijn via nucleaire receptoren, met name de thiazolidinediones, die vooral in de VS en in het VK worden onderzocht. Een schaduw over deze producten is de mogelijke levertoxiciteit en de eventuele verhoging van het risico op coloncarcinoma bij voorbeschikte proefdieren. Te volgen dus...

Ook wat type 1 diabetes betreft, waren er enkele nieuwe ontwikkelingen. Zo is in verschillende landen (vooral Scandinavische) gebleken dat de frequentie van deze aandoening sterk is toegenomen in de kinderjaren (child onset diabetes), mogelijk als gevolg van een verschuiving van het voorkomen in de adolescentieperiode naar de kindertijd. Er kwam ook een zeer snel werkend insulineanalooq op de markt (Lispro) dat een kortere werkingsduur heeft dan Actrapid®, maar nog niet terugbetaald wordt.

Nieuwe diagnostische criteria

De vroegere benamingen van insuline-dependente diabetes mellitus (IDDM) en niet-insuline dependente diabetes mellitus (NIDDM) werden vervangen door respectievelijk type 1 diabetes (waarbij de β -cellen beschadigd zijn omwille van immunologische of andere redenen) en type 2 diabetes. In 1998 werden ook een aantal nieuwe criteria voor de diagnose van diabetes opgesteld. Als diagnostische criteria hanteert men nu een nuchtere glycemie in het plasma van meer dan 126 mg/dl (vroeger lag deze grens op 140), een waarde na 2 uur bij de OGTT boven de 200 mg/dl en een glycemie in een random-staal van meer dan 200 mg/dl. Indien iemand symptomen vertoont zoals polydipsie, polyurie, enz. volstaat één van de vermelde resultaten om de diagnose van diabetes te kunnen stellen. Bij iemand die asymptomatisch is, dienen 2 van de bovenvermelde waarden aanwezig te zijn of dient één van deze resultaten twee keer op verschillende dagen te worden vastgesteld (b.v. twee keer een nuchtere glycemie van meer dan 126 mg/dl). Dit betekent dat het uitvoeren van een OGTT niet meer noodzakelijk is om de diagnose te stellen van diabetes. De waarden die als normaal worden beschouwd, zijn nu een nuchtere glycemie van minder dan 110 mg/dl en een waarde beneden de 140 mg/dl na 2 uur bij de OGTT. Dit betekent dan ook dat er een grijze zone ontstaat die omschreven wordt als de impaired fasting glycemia die gelegen is tussen 110 en 126 mg/dl nuchter, en waarvoor nu epidemiologische studies lopende zijn om na te gaan of in deze groep ook een verhoogd risico bestaat op cardiovasculaire aandoeningen. Ook bij de OGTT is er een grijze zone tussen 140 en 200 mg/dl glycemie na 2 uur en hier spreken we van "gestoorde glucosetolerantie", waarvan bewezen is dat het cardiovasculaire risico verhoogd is zodat in deze gevallen zeker een dieet noodzakelijk is.

Obesitas en orlistat

Obesitas neemt epidemische vormen aan zowel in België als in de wereld, vooral als gevolg van verstoorde eetpatronen met te caloriedense voedingsmiddelen in combinatie met sedentair teven. Orlistat was het middel van 1998 dat hierop medicamenteus ging inspelen door inhibitie van het darmlipase, waardoor het vet niet wordt opgenomen vanuit de darm. De steatorree die hiermee kan gepaard gaan bij vetrijke voeding wordt subjectief wel als storend ervaren en de winst in de zin van gewichtsvermindering die men mag verwachten blijft beperkt tot een 10%. Geen wondermiddel dus, maar een eventueel hulpmiddel dat echter dient gebruikt te worden in combinatie met een verandering van het voedingspatroon. Waarschijnlijk mogen we in de toekomst nog andere producten verwachten zoals geneesmiddelen die een metabole ontkoppeling bewerkstelligen. Daarop hoeven we echter niet te wachten om onze patiënten aan te bevelen hun voeding op een gezonde en evenwichtige manier aan te passen en meer lichaamsbeweging te nemen.

Enig nieuws... op diabetesfront

Trefwoorden: diabetes - hypertensie - UKPDS – ultravlugwerkende insuline

In 1998 werden enkele interessante resultaten op het vlak van diabetes geboekt. Dr. EM Pulinx (endocrinologie en nucleaire geneeskunde) geeft een overzicht. Op het vlak van type 1 diabetes blijft het basale prandiale schema ongetwijfeld het standaardschema voor alle diabetici met echt insulinetekort. De ultravlugwerkende insuline (Lispro, Hurnalog®) deed evenwel haar intrede in de Belgische farmacopee. Haar werkingsduur bedraagt anderhalf uur. Zij wordt toegediend vóór de maaltijden en gecombineerd met een injectie van traagwerkende insuline, 's avonds bij het slapengaan. In het klassieke schema wordt de vlugwerkende insuline dus gewoon vervangen door een ultravlugwerkende insuline. De resultaten zijn interessant aangezien bij de patiënten met instabiele diabetes niet alleen het aantal hypoglycemiën vermindert maar ook de ernst van deze episoden. Bovendien voelen zij de hypoglycemiën aankomen terwijl zij ze vroeger jammer genoeg niet konden herkennen. Voor de geglycosileerde hemoglobine worden vergelijkbare resultaten vastgesteld als meteen klassieke optimale behandeling. Toch beklemtonen wij het verhoogde levenscomfort voor de patiënten dankzij dit type insuline. Aan dit schema dient men wel soms een middellngwerkende insuline toe te voegen. Sommige patiënten vertonen immers opstoten van hyperglycemie tussen de maaltijden in door de korte halfwaardetijd van deze nieuwe insuline.

Nog steeds in geval van type 1 diabetes stelde Prof. Skyler tijdens het laatste congres van de EASD een studie voor met betrekking tot 70 patiënten. Deze studie had tot doel de doeltreffendheid van een behandeling op basis van insuline-aërosols (intranasale toediening) te beoordelen. Het gebruikte schema was klassiek, de intranasale insuline werd in plaats van de vlugwerkende of ultravlugwerkende insuline toegediend. De resultaten waren uitstekend maar dienen nog op een grotere serie patiënten en over een langere periode bevestigd te worden.

Op het vlak van type 2 diabetes moeten wij vooral de resultaten van de UKPD-study (United Kingdom Prospective Diabetes) onthouden. Ze werd uitgevoerd tussen 1977 en 1991 en omvatte meer dan 7.600 patiënten. Bedoeling was na te gaan of een doortastende behandeling van de glycemie en van hypertensie in type 2 diabetes het risico op verwickelingen kon verlagen. Bovendien werden verschillende behandelingsvormen vergeleken. De boodschap is dat insuline, de hypoglycemiërende sulfamiden en metformine vergelijkbare geglycosileerde hemoglobinewaarden (HbA1c) opleveren. Bovendien is het totale risico op verwickelingen met 20 tot 30% verlaagd, ongeacht de toegediende behandeling. Een verbetering van de geglycosileerde hemoglobinewaarde met 1% verlaagt de totale diabetesgerelateerde sterfte met 25%, het optreden van infarct en CVA met 15 tot 18% en van microangiopathie met 35%. Ten slotte blijkt dat de behandeling van hypertensie minstens even belangrijk is als de glycemieregeling bij dit type patiënten, nog steeds met het doel verwickelingen te vermijden.

Obesitas, chronische metabole stoornis

Trefwoorden: behandeling - gewichtsvermindering - obesitas

Obesitas stemt overeen met overmatige ophoping van vetmassa in het lichaam, in die mate dat zij de gezondheidstoestand ongunstig beïnvloedt (overgewicht bij BMI tussen 25,0 en 29,9 kg/m², obesitas boven de 30). Naast de psychologische en sociale complicaties, gaat obesitas dikwijls gepaard met hypertensie, diabetes of hyperlipidemie. Zij heeft onder meer gevolgen op cardiovasculair, respiratoir en reumatologisch vlak die leiden tot een verhoogde mortaliteit. Het risico op metabole en vasculaire complicaties door obesitas is nauw gecorreleerd met de abdominale vetophoping. België blijft niet gespaard door de aandoening waarvan de prevalentie gestadig blijft toenemen en zich niet langer beperkt tot louter de industrielanden. Een recente studie bij mannelijke Belgische werknemers tussen 40 en 54 jaar toont immers aan dat 69% van de bestudeerde personen aan overgewicht lijdt (BMI > 25 kg/m²) en dat 13,5% onder hen zwaarlijvig is (BMI > 30 kg/m²) (Stam et al, 1997). Voor vele personen blijkt vermageren dus een noodzaak.

Gewichtstoename is het gevolg van een falen van het regulatiesysteem van de energiereserves, hetzij dooreen verstoring van het systeem (genetische factoren, neurohormonale wijzigingen), hetzij omdat het systeem gedrags- of omgevingsgebonden veranderingen niet aankan. Bovenop de psychologische en fysieke voordelen (verdwijnen van de symptomen) leidt matig gewichtsverlies (5 tot 10%) tot een aanzienlijke verlaging van het risico op complicaties. Het voordeel hangt echter af van het behoud van het bereikte gewicht op lange termijn. Deze

gewichtsvermindering steunt onvermijdelijk op regelmatige lichaamsbeweging en op dieet of correctie van de eetgewoonten (minder vet, tussendoortjes afschaffen, betere voedselverdeling over de dag, ...). In deze context komen bepaalde farmacologische hulpmiddelen tussenbeide. Zij worden gebruikt als adjuvans (hulpmiddel, van het latijn adjuvare: helpen) bij het dieet en maken een sneller en aanzienlijker gewichtsverlies mogelijk. Recente aanwinsten over de mechanismen van gewichtshomeostase suggereren immers dat obesitas een chronische component omvat die continue behandeling zou vereisen (cf. leptine).

Twee farmaca - met erg verschillende werkingsmechanismen – zullen weldra beschikbaar zijn. Het gaat om sibutramine, een noradrenaline- en serotonineheropnameremmer, die inwerkt op het verzadigingsgevoel (en dus op de voedselinname) en de thermogenese stimuleert (dus het energieverbruik). Daarnaast is er orlistat, die inwerkt door selectieve inhibitie van de pancreaslipasen en zo de opname van 30% van de vrije vetzuren en monoglyceriden belet. Beide moleculen hebben significante resultaten opgeleverd en worden goed verdragen.

Tabel 1: Criteria voor diabetes mellitus en gestoorde glucosetolerantie (plasmawaarden)

	Normaal	Diabetes	Gestoorde glucosetolerantie
Nuchter	< 110 mg/dl	≥ 126 mg/dl	≥ 110 en < 126 mg/dl
OGTT (2 uren na 75g glucose)	< 140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	≥ 140 en < 200 mg/dl
Random-staal	≥ 200 mg/dl		

In afwezigheid van klinische decompensatietekens (polyurie, polydipsie, ...) moet, voor de diagnose met zekerheid mag gesteld worden, de test op een andere dag herhaald worden.

Tabel 2: 110 mm/Hg winst in systolische bloeddruk geeft

12% risicoreductie	voor alle diabetes-gerelateerde complicaties	P < 0,0001
15%	voor diabetes-gerelateerde mortaliteit	p < 0,0001
11%	voor alle mortaliteit	p < 0,0001
11%	voor AMI	p < 0,0001
13%	voor microangiopathie	p < 0,0001

Tabel 3: 1 % winst in HbA1c geeft

21% risicoreductie	voor alle diabetes-gerelateerde complicaties	p < 0,0001
25%	voor diabetes-gerelateerde mortaliteit	p < 0,0001
17%	voor alle mortaliteit	p < 0,0001
18%	voor AMI	P < 0,0001
35%	voor microangiopathie	p < 0,0001