

Naar een persconferentie georganiseerd op initiatief van de CHU van Liège met de steun van Sanofi-Aventis

Een nieuwe aanpak van de diabetespatiënt met overgewicht

Dr Jean-Yves Hindlet

Na een voorstelling in avant-première tijdens de laatste wetenschappelijke bijeenkomst van de ADA (*American Diabetes Association*) in San Diego op 12 juni jongstleden, heeft Prof. André Scheen voor de Belgische medische pers het “diabetes”-onderdeel van het onderzoeksprogramma rond rimonabant samengevat. Rimonabant is de eerste antagonist van de type 1-endocannabinoïdreceptoren, waarover we reeds meermaals bericht hebben in dit tijdschrift.

De prevalentie van diabetes stijgt momenteel spectaculair. Op dit ogenblik hebben wereldwijd meer dan 194 miljoen personen diabetes, maar dat aantal zal hoogstwaarschijnlijk stijgen tot 333 miljoen in 2025 als er geen enkele maatregel wordt genomen. Dat is grotendeels het gevolg van de hogere prevalentie van abdominale obesitas – meer dan 90% van de personen met type-2-diabetes zijn obeer of hebben overgewicht. Volgens de Internationale diabetesfederatie (IDF), zou in België 1 op de 20 personen diabetes hebben, en de helft van hen weet dat niet.

Over het algemeen hangen de complicaties af van de duur van de diabetes en van de glykemiecontrole. Die heeft uiteraard een invloed op de levenskwaliteit, de levensverwachting en ook op de kost van de aandoening. Zo is 50 tot 80% van de mortaliteit bij diabetespatiënten toe te schrijven aan cardiovasculaire aandoeningen.

When fat attacks

De accumulatie van perivisceraal vet wordt veroorzaakt door onvoldoende lichaamsbeweging en een te calorierijke en vetrijke voeding. Het verband tussen abdominale obesitas, het metabool syndroom en diabetes is ondertussen welbekend. Dat complexe verband wordt prachtig uitgewerkt door Dr **Ides Colin** in het volgende nummer van het *Katern Cardiovasculair Risico*.



Het ongunstig effect van intra-abdominale adipositas op het metabolisme is afhankelijk van het volume en de activiteit.

Samen met andere risicofactoren, versnelt diabetes het atheromatoseproces van de arterieën en dus het optreden van cardiovasculaire complicaties. Daarom gaan we ervan uit dat diabetespatiënten een “zeer hoog cardiovasculair risico” hebben.

De preventie van cardiovasculaire complicaties loopt ook via de preventie van diabetes, de glykemiecontrole in geval van diabetes, de behandeling van andere risicofactoren zoals lipidenstoornissen, hypertensie, enz.

Jammer genoeg leidt een betere controle van de glykemie vaak tot gewichtstoename. Dat houdt verband met de verschillende maatregelen om de glykemie te controleren – toediening van insuline, sulfamiden, of glitazonen – en tevens met de beperking van de glucosurie (en dus het

KEYWORDS: DIABETES – RIO – RIMONABANT – METABOLIC SYNDROME – ADA

Prof André Scheen



beperken van het energieverlies). Deze gewichtstoename en de metabolische veranderingen die ermee gepaard gaan, doen in zekere mate de cardiovasculaire voordelen van de betere metabolische controle teniet.

De blokkering van het endocannabinoïde systeem

De overactiviteit van het endocannabinoïde systeem, het systeem dat ons inwendige fysiologische milieu en ons eetgedrag regelt, heeft een belangrijke invloed op de intra-abdominale obesitas en de risicofactoren die daarmee gepaard gaan. De type 1-endocannabinoïdreceptoren (CB₁) spelen een grote rol bij talrijke essentiële functies van het endocannabinoïde systeem. Deze CB₁-receptoren konden zowel centraal als perifeer worden aangetoond (adipocyten, maag-darmstelsel, lever en spieren). De CB₁-receptoren van de hersenen spelen een belangrijke rol bij het regelen van de voedselinname en zijn verantwoordelijk voor de craving naar suikerrijke en vetrijke voedingsmiddelen, die zeer aangenaam smaken.

De stimulatie van de CB₁-receptoren in de hersenen verhoogt de voedselinname en vermindert het energieverbruik. Uit experimentele gegevens is gebleken dat de activatie van de CB₁-receptoren van de adipocyten de lipogenese stimuleert, en ook de afscheiding van adiponectine lijkt te remmen, een hormoon met gunstige effecten dat door de adipocyten wordt aangemaakt en dat de gevoeligheid voor insuline helpt behouden en het risico van hyperglykemie verlaagt. De activatie van de CB₁-receptoren verhoogt dus ook de activiteit van de intra-abdominale adipocyten.

Tabel 1: Centrale en perifere effecten van het blokkeren van de CB₁-receptoren.

Doel	Werking	Resultaat
Hersenen	↓ Voedselinname	Controle van het gewicht en de abdominale obesitas
Vetweefsel	↓ Lipogenese ↑ Adiponectine	Controle van de dyslipidemie Controle van de insulineresistentie
Spieren	↑ Glucose-uptake	Controle van de insulineresistentie
Lever	↓ Lipogenese	Controle van de dyslipidemie
Maag-darmstelsel	↑ Verzuiging	Controle van het gewicht en de abdominale obesitas

De blokkering van de CB₁-R werkt dus in op een hele reeks van weefsels die betrokken zijn bij diabetes.

De laatste tijd is er meer interesse voor het beïnvloeden van het EC-systeem, wat ertoe heeft geleid dat rimonabant werd ontwikkeld, de eerste selectieve remmer van de type 1- cannabinoïdreceptoren (CB₁) (**Tabel 1**).

Vermits de remming van de CB₁-receptoren een invloed heeft op verschillende risicofactoren, waaronder de overmaat van intra-abdominaal vet, zou ze mogelijk zeer nuttig kunnen zijn bij de preventie en behandeling van cardiaal-metabole stoornissen en de cardiovasculaire ziektes die er het gevolg van zijn.

Tabel 2: Het RIO-project.

RIO-NA en Rio-Europe	Deelnemers met overgewicht
RIO-Lipids	Deelnemers met overgewicht en dyslipidemie
RIO-Diabetes	Deelnemers met overgewicht en type-2-diabetes

In totaal werden 6.600 personen gedurende maximaal 2 jaar gevolgd. De 4 studies hadden dezelfde inclusie- en evaluatiecriteria, zodat hun resultaten konden worden samengevoegd.

RIO

Met rimonabant is een uitgebreid fase 3 klinisch onderzoeksprogramma uitgevoerd, dat wordt aangeduid met het acroniem RIO (*Rimonabant In Obesity*). Dat programma had als doel de doeltreffendheid en veiligheid van rimonabant te evalueren bij meer dan 6.600 patiënten. De vier studies waaruit het bestond – RIO-Europe, RIO-North America (RIO-NA), RIO-Lipids en RIO-Diabetes – onderzochten het effect van rimonabant op de cardiaal-metabole risicofactoren bij patiënten met overgewicht/obesitas, met of zonder andere aandoeningen, en dat over een periode van maximaal 2 jaar (**Tabel 2**). We zullen hier niet terugkomen op RIO-Europe (waarvan sprake is in het *Woord vooraf*) of op RIO-NA. We zullen ons concentreren op de onderzoeksresultaten na 1 jaar van **RIO-Diabetes**, die op 12 juni voor de eerste maal voorgesteld zijn tijdens de wetenschappelijke sessies van de *American Diabetes Association* in San Diego door Prof. **André Scheen**, hoofd van de eenheid Klinische farmacologie, dienst Diabetologie, Voeding en Metabole ziekten, van het CHU van Liège, en tevens hoofdonderzoeker van de RIO-Diabetes-studie en lid van het wetenschappelijk comité van het RIO-project.

RIO-Diabetes

RIO-Diabetes is een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met een looptijd van 1 jaar, waarin 2 dosisschema's van rimonabant (5mg en 20mg 1x/dag) werden vergeleken met placebo. De studie werd uitgevoerd bij 1.045 patiënten met type-2-diabetes, aan wie tevens gevraagd werd hun dagelijkse calorie-inname met 600kcal te verminderen. Het doel was om de doeltreffendheid en de veiligheid van rimonabant te evalueren bij patiënten met type-2-diabetes die al met een oraal antidiabeticum werden behandeld (metformine of een sulfanylureumderivaat). De doeltreffendheid werd beoordeeld aan de hand van de HbA_{1c}, de buikomtrek, het lichaamsgewicht en andere cardiaal-metabole risicofactoren zoals dyslipidemie, hypertensie en het metabool syndroom.

Glykemiecontrole

Bij de patiënten opgenomen in de RIO-Diabetes-studie, is de HbA_{1c} met 0,6% gedaald (7,3% bij inclusie) bij patiënten die rimonabant

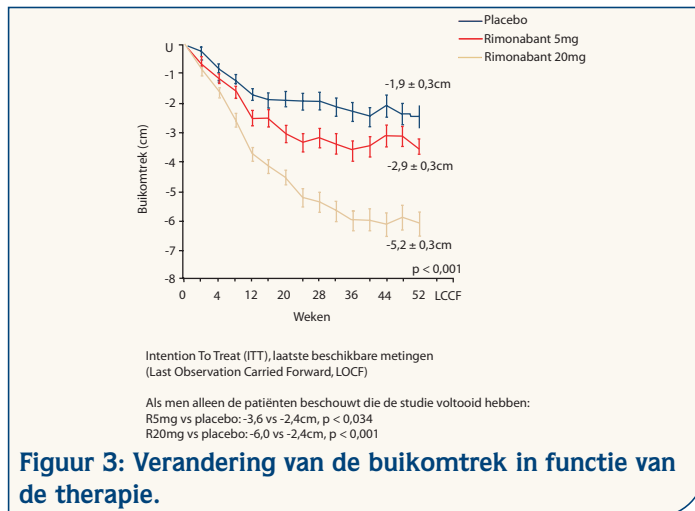
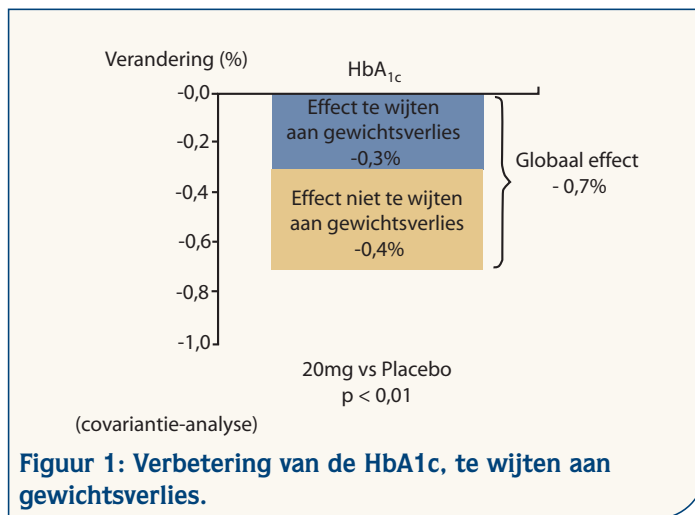
20mg/d kregen, terwijl de HbA_{1c} gestegen was met 0,1% bij patiënten onder placebo ($p < 0,001$). “*Bij de patiënten die werden behandeld met rimonabant 20mg/d was de HbA_{1c} dus 0,7% lager dan bij de patiënten die een placebo kregen. De UKPDS-studie heeft aangetoond dat een vermindering van de HbA_{1c} met 1% de complicaties als gevolg van diabetes met 30% vermindert, dus bij patiënten die worden behandeld met rimonabant 20mg/d kunnen we een vermindering van 21% van die complicaties verwachten*”, merkte André Scheen op. Bij 43% van de patiënten onder rimonabant 20mg/d daalde de HbA_{1c} onder 6,5%, in vergelijking met slechts 21% van de patiënten onder placebo ($p < 0,001$). Volgens de Internationale diabetesfederatie (IDF) en de *American Association of Clinical Endocrinologists* (ACE) is een HbA_{1c} van 6,5% het streefdoel bij een diabetespatiënt. Bij 52,7% van de patiënten die werden behandeld met rimonabant 20mg/d en bij wie de HbA_{1c} hoger was dan 7% bij het begin van de studie, daalde de HbA_{1c} onder de 7% (het streefdoel volgens de ADA), tegenover bij slechts 26,8% van de patiënten onder placebo.

De covariantie-analyse heeft aangetoond dat meer dan 50% (0,4% in absolute waarde) van het effect van rimonabant 20mg/d op de HbA_{1c} niet te wijten is aan het gewichtsverlies ($p < 0,001$), wat erop wijst dat rimonabant een rechtstreeks effect heeft op het glucosemetabolisme (**Figuur 1**).

“*Het is opmerkelijk dat rimonabant de HbA_{1c} op een klinische significante wijze kon verlagen in een patiëntenpopulatie met een reeds scherpe gemiddelde waarde van HbA_{1c} (7,3%)*”, benadrukte Prof. Scheen. “*Deze daling van de HbA_{1c} met 0,7% werd zowel bereikt bij patiënten die metformine kregen als bij patiënten die sulfanylurea innamen. Bovendien moest bij patiënten die met rimonabant werden behandeld de diabetesbehandeling minder vaak worden aangepast tijdens het verloop van de studie*”, voegde hij er nog aan toe.

Gewichtsvermindering

Bij de patiënten die werden behandeld met rimonabant 20mg/d, daalde het gewicht met 5,3kg, tegenover een gewichtsverlies van slechts 1,4kg bij de patiënten die een placebo kregen ($p < 0,001$) (**Figuur 2**). De beste resultaten werden verkregen bij de patiënten die met metformine werden behandeld, en bij degenen met de hoogste therapietrouw.



“Deze resultaten werden verkregen ondanks een slechte opvolging van het hypocalorisch dieet. De patiënten in de placebogroep hadden immers 7 tot 8kg moeten verliezen als ze daadwerkelijk 600kcal/dag minder hadden ingenomen”, merkte Prof. Scheen op.

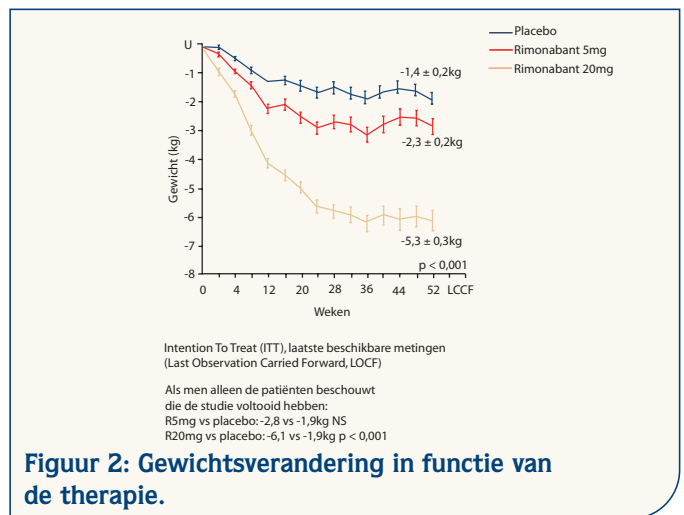
Bovendien was de buikomtrek met 5,2cm afgenomen bij de patiënten behandeld met rimonabant 20mg/dag, terwijl de buikomtrek slechts met 1,9cm afnam in de placebogroep (p < 0,001) (Figuur 3). “We zien dus dat elke kilo minder overeenkomt met 1cm minder buikomtrek”, legt Prof. Scheen uit. “Het intra-abdominale vet wordt het eerst aangesproken, zodat een gewichtsverlies van 10% overeenkomt met 30% verlies aan intra-abdominaal vet”, voegt hij er nog toe.

Lipidenprofiel

De **HDL-cholesterol** nam met 15,4% toe in de groep die rimonabant 20mg/d innam, en slechts met 7,1% in de placebogroep (p < 0,001). Dat is een verschil van 8,3%. “Terwijl een statine slechts 4% verschil zou uitmaken met de placebogroep”, stelde Prof. Scheen, die de nadruk legde op de grootte van het effect met rimonabant. Net zoals het geval was met de HbA_{1c}, en gebruik makend van dezelfde statistische analyse, is meer dan 50% van de verbetering van het HDL-C-gehalte niet te wijten aan het gewichtsverlies (p < 0,001).

Het **triglyceriden**gehalte was met 9,1% gedaald bij de patiënten onder rimonabant 20mg/d, terwijl een verhoging met 7,3% waargenomen werd in de placebogroep (p < 0,001). Dat is een verschil van 16,4%. Rimonabant 20mg/d verbeterde niet alleen het lipidenprofiel, maar verlaagde ook de prevalentie van het **metabool syndroom** met 18,9% (vs 7,6% in de placebogroep, p = 0,007).

Bovendien werd een significant verschil waargenomen op de **bloeddruk** en op de **CRP** bij de patiënten die rimonabant 20mg/d innamen. “Met een verschil van 2mmHg, is deze daling groot genoeg om het risico van CVA te doen dalen”, zei Prof. Scheen.



“De gunstige effecten van rimonabant 20mg/d op het gewicht, de buikomtrek en de lipidenparameters in de RIO-Diabetes-studie zijn vergelijkbaar met de resultaten behaald in de andere substudies van het RIO-programma. De reproduceerbaarheid van de resultaten wijst erop dat rimonabant werkelijk doeltreffend is en dat de resultaten zeker niet te wijten zijn aan een statistische fout”, voegt André Scheen toe.

Veiligheid

In het algemeen waren de bijwerkingen licht en voorbijgaand. Ze bestonden vooral uit nausea (12,1% met rimonabant 20mg/d vs 5,7% met placebo), duizeligheid (9,1% met rimonabant 20mg/d vs 4,9% met placebo), diarree (7,4% bij rimonabant 20mg/d vs 6,6% met placebo), braken (5,9% bij rimonabant 20mg/d vs 2,3% bij placebo), hypoglykemie (5,3% met rimonabant 20mg/d vs 1,7% met placebo), vermoeidheid (5,3% bij rimonabant 20mg/d vs 3,7% met placebo) en angst (5% met rimonabant 20mg/d vs 2,6% met placebo). “Het grotere aantal gevallen van hypoglykemie in de behandelde groep is uiteraard te wijten aan de daling van de HbA_{1c}, terwijl de gastro-intestinale bijwerkingen waarschijnlijk te verklaren zijn door het effect van rimonabant op de CB₁-receptoren in het maag-darmstelsel”, legde Prof. Scheen uit. “Onder rimonabant 20mg/d kwamen 8,0% ernstige bijwerkingen voor, tegenover 4,3% onder placebo. De bijwerkingen hebben geleid tot het stopzetten van de behandeling in 15% van de gevallen onder rimonabant 20mg/d en in 5,5% van de gevallen onder placebo” voegde hij er nog aan toe.

In het algemeen werd de behandeling even vaak stopgezet als gevolg van bijwerkingen als in de andere studies van het RIO-programma (na 1 jaar 13,8% onder rimonabant 20mg/d en 7,2% onder placebo in de vier RIO-studies samen).

Conclusies

De resultaten van de RIO-Diabetes-studie, uitgevoerd bij patiënten met type-2-diabetes onder orale monotherapie, lijken vergelijkbaar met de resultaten die werden behaald in de andere onderdelen van de RIO-studie. De effecten op het gewicht, het periviscerale vet, de lipidenparameters, de glykemie en de bloeddruk wijzen allemaal in de richting van grote cardiovasculaire voordelen.

Tengevolge van het succes van het RIO-programma, heeft Sanofi-Aventis beslist een studie te financieren naar het effect van rimonabant 20mg (de formule van 5mg zal waarschijnlijk verlaten worden) op verscheidene parameters van atherosclerose, zoals de dikte van het intima-media-complex, en op het optreden van cardiovasculaire complicaties. Uiteraard werd een aanvraag voor goedkeuring ingediend bij de bevoegde Europese en Amerikaanse autoriteiten. Rimonabant zal de eerste 10 tot 12 maanden echter nog niet beschikbaar zijn.