

Nieuws van EASD 2009

Dr. Jean-Claude Lemaire.

Tempo Medical, oktober/november 2009, nummer 317 - pg. 49-51



De 45^{ste} jaarlijkse vergadering van de European Association for the Study of Diabetes vond dit jaar in Wenen, Oostenrijk, plaats van 29 september tot 2 oktober

Het 20^{ste} wereldcongres over diabetes, drie weken later heeft duidelijk zijn stempel gedrukt op de opkomst van sprekers en congresgangers. Toch verdient deze lichting 2009 een eervolle vermeld, Voor u gesprokkeld uit de verschillende sessies en peonferenties.

Hoop voor behandeling van oedemateuze maculaire retinopathie

Ranibizumab (Lucentis®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat de vasculaire endotheliale groeifactor type A (VEGFA) onderdrukt. VEGF-A is in grote hoeveelheden aanwezig in de ogen van patiënten met de exsudatieve vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). De substantie is doeltreffend gebleken bij de patiënten met deze aandoening.



De RESOLVE-studie heeft het effect van ranibizumab in geval van oedemateuze maculaire retinopathie bestudeerd. De complicatie treedt op bij ongeveer 2 % van de diabetespatiënten en wordt eveneens gekenmerkt door neovascularisatie. In totaal werden 151 patiënten opgenomen en at random in drie groepen ingedeeld : maandelijkse intraoculaire injectie gedurende 3 maanden van ranibizumab 6 mg/ml of 10 mg/ml en schijninjecties. Naargelang van de respons op de eerste maandelijkse injectie kon het geïnjecteerde volume verdubbeld worden rekening houdend met de variatie in retinadikte. Na 3 maanden gebeurde de herbehandeling volgens vooraf vastgestelde doeltreffendheidsen veiligheidscriteria. De onderzoekers hebben in Wenen (K Engelmann et al. #60) een progressieve verbetering van de gezichtsscherpte gerapporteerd tijdens de hele studieperiode van 12 maanden (- 1,4 geziene letter in de controlegroep versus + 10,3 letters in de groepen behandeld met ranibizumab). Er werd tevens een geleidelijke vermindering van de retinadikte opgetekend, gemeten door optische coherentietomografie in de groepen onder ranibizumab. Laser fotocoagulatie was noodzakelijk bij 33 % van de patiënten in de controlegroep versus 9 % van de patiënten in de groepen onder ranibizumab.

De gemelde neveneffecten waren vergelijkbaar met die in de studies bij patiënten met maculadegeneratie. Deze resultaten zouden moeten uitmonden in het gebruik in de nabije toekomst van ranibizumab in geval van oedemateuze maculaire retinopathie bij de type 2-diabetespatiënt.

Nuchtere glykemie voorspelt het latere risico van retinopathie

In 1994 werden 5.212 personen uit de algemene bevolking, tussen 30 en 65 jaar, door tien medische onderzoekscentra in Frankrijk in de DESIR-cohort opgenomen. Deze personen, onder wie 95 % geen diabetes had, werden gedurende tien jaar gevolgd.

Na tien jaar werd de retina van 700 onder hen onderzocht op de aanwezigheid van een retinopathie. De 700 personen werden verdeeld in:

- ♦ diabetespatiënten (n = 235), gedefinieerd als patiënten met minstens één keer een nuchtere

- glykemie $k 7,0\text{ mmol/l}$ tijdens de studie,
- ♦ patiënten zonder diabetes ($n = 238$), personen met een normale nuchtere glykemie tijdens de studie ($n = 227$),
- ♦ personen met matige nuchtere hyperglykemie ($6,1\text{-}6,9\text{ mmol/l}$) op één of ander moment tijdens de studie.

Bij 44 personen werd retinopathie vastgesteld : 14 diabetespatiënten, 19 personen met matige nuchtere hyperglykemie en 6 personen met een normale glykemie. De aantasting van de retina was in de meeste gevallen licht, gekenmerkt door micro-aneurysma's of netvliesbloedingen.

De aanvankelijke HbA1c-waarde en nuchtere glykemie waren allebei gecorreleerd met de aanwezigheid van een retinopathie tien jaar later. De HbA1c-waarde had de beste positieve voorspellende waarde. Andere factoren dan glykemie (bloeddruk, insulinemie, cholesterol, triglyceriden en CRP) spelen slechts een matige rol in het optreden van de retinopathie. De onderzoekers (P Massin et al. #55) leiden hieruit af dat de incidentie van retinopathie op 10 jaar even hoog is bij de patiënten met matige nuchtere hyperglykemie als bij de diabetespatiënten. Een nuchtere glykemie van $6,5\text{ mmol/l}$ en een HbA1c-waarde van $6,5\%$ lijken de drempels te zijn waarboven de kans op een retinopathie 10 jaar later aanzienlijk stijgt.

Liraglutide als preventie van »e 2-diabetes

De preventie van type 2-diabetes bij hoogrisicopatiënten is als het ware een zoektocht naar de graal. Het Diabetes Prevention Program heeft duidelijk de doeltreffendheid van hygiëne- en dieetmaatregelen vastgesteld, vandaag eerder omschreven als aanpassingen van de levensstijl, en hun superioriteit ten opzichte van metformine. Het aannemen van betere levensgewoonten op lange termijn is echter geen gemakkelijke zaak.

Type 2-prediabetes gaat gepaard met vroegtijdige stoornissen van de insulinesecretie. Het is dus zeer logisch dat de eventuele beschermende rol van de incretines en hun analogen werd bestudeerd.

Even opfrissen dat de incretines natuurlijke gastro-intestinale hormonen zijn die geproduceerd worden bij de inname van voedingsstoffen en die de insulinesecreterende respons op glucoseafhankelijke wijze versterken. Onder deze incretines blijkt glucagon-like peptide-1 (GLP-1) bijzonder interessant.

Liraglutide is een analoog van GLP-1 met lange werkingsduur. Vier verschillende dosissen van deze stof werden met placebo of orlistat (intestinale lipase-inhibitor) vergeleken in een gerandomiseerde dubbelblindstudie gedurende 20 weken bij 564 personen met prediabetes volgens de criteria van de ADA (N Finer et al. #12). Alle deelnemers kregen hetzelfde dieetadvies en dezelfde aansporing tot lichaamsbeweging. Na een inleidende fase van 2 weken vertoonde nog 31% van de deelnemers prediabetes. In de liraglutidegroep was de incidentie verminderd met 90% , ongeacht de gebruikte dosis.

De toediening van liraglutide leidde tot een dosisafhankelijk gewichtsverlies dat kon oplopen tot $9,1\text{ kg}$. In tegenstelling tot placebo of orlistat heeft liraglutide de basale bloedglucosespiegel genormaliseerd. Een multiple regressieanalyse toont aan dat de verbetering van de glykemie voor 48% verklaard kan worden door een betere insulinesecretie en slechts voor 6% door het gewichtsverlies.

Tijd om te handelen

Aldus de kern van de gemeenschappelijke boodschap van de Europese Vereniging voor Psychiatrie (EPA), de Europese Vereniging voor Cardiologie (ESC) en de EASD, die oproepen tot een

gezamenlijke actie om de plaag van de cardiovasculaire ziekten en diabetes bij de psychiatrische patiënten te bestrijden.

De vaststelling is immers angstwekkend : volgens de beschikbare gegevens zou de levensduur bij personen met schizofrenie, depressie of een bipolaire stoornis 10 tot 20 jaar korter zijn!

Risicogedrag, trauma's en zelfdoding zijn de belangrijkste oorzaken van sterfte die voor de geest komen wanneer men aan ernstige psychiatrische aandoeningen denkt. In werkelijkheid vertegenwoordigen zij nochtans slechts een klein aandeel, aangezien de doodsoorzaak in 3 gevallen op 4 verband houdt met een organische ziekte, in het bijzonder een cardiovasculaire aandoening.

Diabetes komt 2 tot 3 keer frequenter voor bij patiënten met ernstige psychiatrische aandoeningen en draagt bij tot het verhoogde cardiovasculair risico dat bij hen wordt vastgesteld.

Aan hun lot overgelatenen opsporen

De redenen van de organische comorbiditeiten bij zware psychiatrische patiënten zijn een ingewikkelde mengeling van genetische en omgevingsgebonden factoren en specifieke factoren verbonden aan de psychiatrische aandoening en haar behandeling. Dit neemt niet weg dat het verhoogde cardiovasculaire risico deels te wijten is aan een geringere aandacht voor de lichamelijke problemen en dus aan een beperktere opsporing van de cardiovasculaire risicofactoren en diabetes. Tegen deze ongelijkheid van kansen komen de 3 verenigingen op. Zij willen de aandacht van de psychiaters, de huisartsen en meer in het algemeen van alle zorgverleners op de psychiatrische patiënten vestigen. Ze benadrukken vooral dat de opsporing op jonge leeftijd moet gebeuren. Terwijl de risicobeoordeling in de algemene bevolking rond de veertig gebeurt, moet men deze bij de psychiatrische patiënten vanaf 20 tot 30 jaar invoeren. Een kwart tot een derde onder hen heeft immers al een metabool profiel dat ze aan het risico van diabetes blootstelt.

Voor meer informatie verwijzen we naar het online door European Psychiatry gepubliceerde artikel (vrije toegang) <http://www.emconsulte.com/article/223719>

Chirurgie als behandeling van type 2-diabetes

Bariatrische chirurgie was tot voor kort het laatste redmiddel van extreme obesitas wanneer de conventionele behandelingen mislukten. Vandaag werpt deze ingreep zich op als een ernstige kandidaat voor de behandeling van type 2-diabetes.

Dit blijkt althans uit de langetermijnresultaten van de SOS-studie (Swedish Obese Subjects), toegelicht door L Siöström.

De SOS-studie is een prospectieve en gecontroleerde interventiestudie over de effecten van gewichtsverlies geïnduceerd door bariatrische chirurgie. In totaal werden 2.010 geopereerde obese patiënten vergeleken met een controlegroep van 2.037 patiënten bij wie de obesitas niet chirurgisch werd behandeld. De gerekruteerde patiënten hadden een gemiddeld gewicht van 118 kg en een body mass index van 41 kg/m². Na 15 jaar follow-up zijn de resultaten op het gewicht duidelijk in het voordeel van chirurgie met een gewichtsverlies van ongeveer 20 %, tegen nagenoeg nul in de controlegroep. De resultaten tonen eveneens aan dat deze ingreep er veel beter in slaagt om het verschijnen van type 2-diabetes te voorkomen dan de klassieke levensstijlmaatregelen (op 10 jaar zijn er bijna vijf keer minder gevallen in de chirurgie-groep).

Beter nog, bariatrische chirurgie vermenigvuldigt de kans op remissie van diabetes met een factor 8 op 2 jaar en met een factor 3,5 op 10 jaar. Meer dan 30 % van de geopereerde patiënten nam geen behandeling meer en had een genormaliseerde HbA1 C-waarde op tien jaar versus 10 % in de controlegroep.

Als toemaatje: er is eveneens een vermindering van de totale mortaliteit en van de specifieke mortaliteit door kanker en door diabetes.

Er is meer dan alleen gewichtsverlies De bereikte resultaten in geval van extreme obesitas hangen eerlijk gezegd gedeeltelijk af van de gebruikte chirurgische techniek. Maagbypass bleek bijvoorbeeld dubbel zo doeltreffend als gastroplastiek voor het bereiken van remissie van diabetes. De resultaten van bariatrische chirurgie op diabetes werden uiteraard op het eerste gezicht toegeschreven aan het gewichtsverlies gezien de duidelijk vaststaande correlatie tussen zwaarlijvigheid en verschijnen of verergeren van diabetes.

Weliswaar logisch, maar niet noodzakelijk in alle gevallen gecontroleerd. Zo werd in sommige experimentele modellen aangetoond dat de verbetering van de diabetes onafhankelijk van het gewichtsverlies kon zijn. Dit geldt onder meer voor de technieken die het duodenum functioneel uitsluiten (gastric bypass, gastrojejunale diversie of duodenal switch (het plaatsen van een ondoorlatende koker in het duodenum)). Dit suggereert een rol voor de gastro-intestinale hormonen, zoals GLP.

Voor Lars Sjeistffim lijkt het in elk geval geen twijfel dat bariatrische chirurgie een zeer goede keuze is om obesitas te behandelen, in het bijzonder bij obese patiënten met prediabetes en diabetes, maar wellicht zal het hier niet bij blijven. Volgens de internationale aanbevelingen is deze heelkundige ingreep momenteel geïndiceerd bij patiënten zonder diabetes met een BMI 40 en bij diabetespatiënten met een BMI 35. De rol van gewichtsverlies is inderdaad minder doorslaggevend voor het bereiken van de resultaten op diabetes. Toch lijkt het verantwoord om dit soort interventie te overwegen bij patiënten bij wie de diabetes niet onder controle gebracht kan worden door de conventionele behandelingen. In een min of meer nabije toekomst zouden de huidige interventiegrenzen wel eens naar beneden herzien kunnen worden. Wordt vervolgd.