

# Update in de endocrinologie

Zorgpaden, hoe ver staan we .....	2
Type 1 diabetes : behandeling in beweging .....	6
Klinisch belang van bifasisch insuline aspart (NovoMix®) in type 2-diabetes .....	11
Behandeling van type 2 diabetes - Brengt het incretinesysteem een nieuwe approach? .....	13
Dyslipidemie en diabetes .....	19
Obesitas: huidige farmacologische en chirurgische behandeling .....	24
ADVANCE bewijst dat een intensieve glykemiecontrole op basis van Uni Diamicron impact heeft op ernstige complicaties.....	28
Beter voorkomen dan genezen : multifactoriële aanpak van diabetes mellitus.....	31
(Sub)klinische schildklierdisfunctie en het cardiovasculaire systeem.....	36
De belangrijkste hypofysetumoren : diagnose en behandeling.....	41
Hirsutisme, het bijzondere geval van het polycysteus ovarium syndroom (PCOS).....	47
Type 2-diabetes - Incretines, ideale optie naast metformine.....	51
Osteoporose: verandering van het landschap.....	53

# Zorgpaden, hoe ver staan we

Or. J.-C Daubresse

Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 7-9

Dr J.-C Daubresse, voorzitter van de ABD. \*Tekst gepubliceerd in het Staatsblad van 06/02/2009



**In zijn dagelijkse praktijk reageert de huisarts op medische spoedgevallen (koorts, vermoeidheid, infectie, enz.) maar meestal neemt hij chronische aandoeningen voor zijn rekening : hypertensie, hartfalen of respiratoire insufficiëntie, astma, lipidenstoornissen, type 2-diabetes, enz.**

Deze chronische aandoeningen gaan gepaard met complicaties en ziekenhuisopnames en zijn wereldwijd een belangrijke financiële last voor de gezondheidszorg. Het RIZIV ijvert voor een meer gestandaardiseerde aanpak van deze chronische aandoeningen, met kwaliteitscontrole, en zou volgend jaar een systeem van 'Zorgpaden' willen opstarten. Deze zorgpaden zouden om te beginnen type 2-diabetespatiënten en patiënten met nierinsufficiëntie omvatten. Het uiteindelijke doel zou erin bestaan om geleidelijk alle chronische aandoeningen in de zorgpaden op te nemen.

Sinds jaren worden in het RIZIV talrijke vergaderingen georganiseerd in de overeenkomst-commissie voor de zelfmonitoring van diabetes en de werkgroep zorgpaden van de Medicomut. Op 29 juli en 26 augustus vonden 2 gemeenschappelijke vergaderingen plaats met vertegenwoordigers van de geconventioneerde centra, leden van het college van geneesheren-directeuren, vertegenwoordigers van de centra voor kinderen en adolescenten, vertegenwoordigers van de voetklinieken, apothekers, verpleegkundigen en werkgroepen zorgpaden. Er waren eveneens leden van de patiëntenverenigingen en van de dienst gezondheidszorg van het RIZIV onder voorzitterschap van de heer De Ridder en Dr. Georges Vereecke.

## **Definitie van zorgpad**

Het gaat om de gestructureerde aanpak van de zorgverlening aan de patiënten met een chronische aandoening die complexe zorgen nodig hebben.\*

## **Zorgpad voor type 2-diabetes**

Het betreft :

- ⇒ Type 2-diabetespatiënten met slecht gecontroleerde diabetes door maximale orale behandeling en bij wie de huisarts de overschakeling op één insulinespuit per dag overweegt. Deze patiënten zullen in een nieuwe groep worden opgenomen, groep 4 ;
- ⇒ Type 2-diabetespatiënten die met 2 insulinespuiten per dag worden behandeld en die al dan niet reeds gevolgd worden binnen een conventie van zelfcontrole van de bloedglucosewaarden bij groep 3A.

Het zorgpad steunt op een vrijwillig contract tussen de patiënt, zijn huisarts en een diabetoloog. Dit contract moet door de 3 partijen ondertekend worden om geldig te zijn.

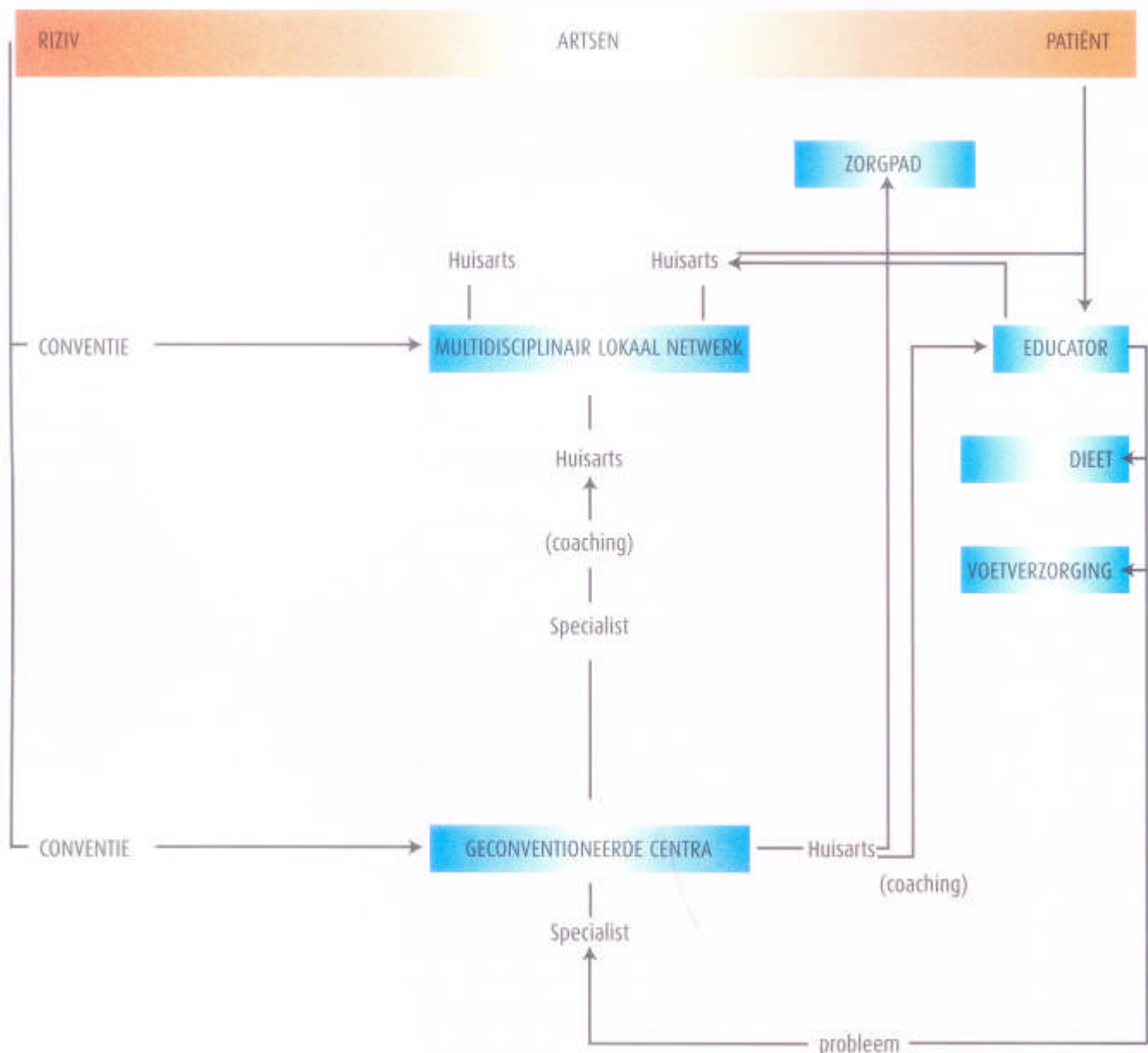
De huisarts zorgt voor de follow-up van zijn patiënt, alleen of meestal met de hulp van een geaccrediteerde educator, een diëtist en een referentiediabetoloog.

### **Voordelen van het zorgpad voor de patiënt**

Door tot het zorgpad toe te treden, hoeft de patiënt niet langer het remgeld voor de consulten bij de huisarts en de specialist te betalen. Hij ontvangt educatie, dieetadvies en voetverzorging. Deze twee laatste voordelen waren al in de Diabetespas opgenomen. De patiënt krijgt een 'cheque' voor strips van € 14 per maand als hij 2 injecties per dag krijgt en van € 9 per maand bij 1 injectie. De aankoop van de strookjes voor glykemiezelfcontrole gebeurt ofwel in een geconventioneerd centrum, ofwel in een apotheek, ofwel bij de patiëntenverenigingen, ofwel - en dit wordt uiteraard het nieuwste punt - in het multidisciplinair lokaal netwerk. Rechtstreekse toegang tot de fabrikant is eveneens denkbaar.

### **Voordelen van het zorgpad voor de deelnemende artsen**

De huisarts en de diabetoloog ontvangen een jaarlijks forfaitair honorarium van € 80. De educator krijgt rond de € 50, wat overeenstemt met 2 x 30 minuten educatie, zoals in de groep 3A van de ziekenhuisconventie wordt aangeboden.



Figuur 1

## ***Ideaal organigram***

Figuur 1 vat de rollen van de drie actoren bondig samen : het RIZIV, de arts en de patiënt. Het verzekeringscomité van de gezondheidszorg van het RIZIV organiseert een conventie met een multidisciplinair lokaal netwerk. Dit netwerk omvat een huisartsgroep die een bevolking van 75.000 tot 100.000 inwoners bestrijkt. Naast de huisarts en de specialist zijn er mogelijkheden van dieetadvies, voetverzorging, kinesithérapie, thuisverpleegkundigen en vooral kan een beroep worden gedaan op een erkende educator op het gebied van diabetes. Het RIZIV investeert € 75 000 voor de oprichting en de werking van het multidisciplinair lokaal netwerk.

De huisartsen van dit netwerk coördineren de chronische verzorging van hun patiënten door zorgpaden op te starten. Er zal een niet onbelangrijk administratief gedeelte aan verbonden zijn : organisatie van het werk, actieplannen, communicatie tussen de deelnemers, definitie en analyse van de therapeutische doelstellingen.

Deze therapeutische doelstellingen omvatten :

- ⇒ Het optreden van complicaties voorkomen of vertragen ;
- ⇒ De zorgpaden bekendmaken ;
- ⇒ De educatie bekendmaken, de zelfcontrole van het bloed- glucosegehalte aanleren en de patiënten leren hun aandoening goed te beheren ;
- ⇒ Instaan voor de aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren, onder meer ;
- ⇒ Gegevens verzamelen, de kwaliteit van de follow-up evalueren zoals dat in de geconventioneerde ziekenhuizen gebeurt ;
- ⇒ Een jaarverslag opstellen van de activiteit van het multidisciplinair lokaal netwerk.

Hieruit volgt dat men dus vermoedelijk een beroep zal moeten doen op een onafhankelijke 'manager' van de zorgverlening, die het administratieve deel op zich neemt. De kringen zullen voor de aanwerving van deze manager € 18 000 ontvangen.

Voorts zal de educator in diabetologie (die de lange cyclus heeft gevolgd) een belangrijke rol spelen. Hij zal instaan voor de educatie van de patiënt die tot het zorgpad is toegetreden. Voorts zal hij aan de huisarts verslag uitbrengen over zijn werk en de evolutie van de patiënt. Het zal zeer belangrijk zijn dat deze educator coaching en nascholing blijft krijgen van de diabetologen van het multidisciplinair netwerk.

Indien de diabetespatiënt tijdens zijn aandoening een belangrijk probleem heeft, bepaalt het zorgpad dat hij door de specialist wordt gezien. Deze zal snel en vlot door de huisarts gecontacteerd kunnen worden. De specialisten van de geconventioneerde centra werken samen met de huisartsen aan de opstelling van het individuele zorgpad. Voorts staan zij in voor de coaching van de huisartsen en de educators.

## ***Distributie van het zelfcontrole materiaal***

Er kan geen zelfcontrole van het bloedglucosegehalte bestaan zonder educatie en zonder regelmatige evaluatie. Dit is een essentieel punt dat gerespecteerd moet worden, wil men de financiële investering laten renderen. De verschillende punten rond de distributie van zelfcontrole materiaal liggen nog niet duidelijk vast. Men kan opteren voor de hierboven vermelde cheques, waarmee de patiënt zich kan bevoorraden waar hij het wenst, waar dit het gemakkelijkst en het goedkoopst is. Louter de distributie van strips volstaat niet. Men moet het aantal en het oordeelkundige gebruik ervan controleren, en ook of de patiënt de strips werkelijk gebruikt, de kwaliteit van de werking van de glucometer controleren, enz.

Wie zal al deze controles uitvoeren ? Wie zal de apparaten omruilen in geval van defect, verlies, diefstal... zoals dit naar onze ervaring in onze conventies van glykemiezelfcontrole frequent het geval is ?

Net als tal van andere partijen heeft de ABD veel tijd in dit project geïnvesteerd. Zij wil hiertoe bijdragen omdat zij overtuigd is van het nut van de zorgpaden voor deze talrijke - te talrijke - patiënten die geen echte educatie over diabetes hebben gekregen.

Chantal Mathieu en Pieter Gillard, Dienst endocrinologie, UZ Gasthuisberg, KULeuven.



Prof. Ch. Mathieu



Dr. P. Gillard

## **Type 1 diabetes : behandeling in beweging**

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 10-13*

Het ogenblik wanneer een arts aan een patiënt de diagnose van type 1 diabetes moet meedelen is een droevig moment, omdat men als arts beseft dat men het eindstadium van een pathogenetisch proces meemaakt, namelijk het klinisch duidelijk worden van de immuungemedieerde beschadiging van de insulineproducerende beta-cel in de pancreas. Op dat ogenblik weten we immers dat het grootste gedeelte van de beta-cellen vernietigd of affunctioneel geworden is en dat op dit ogenblik de patiënt terecht komt in een situatie waarin alle functies van deze sterk gespecialiseerde cel zullen overgenomen dienen te worden door de patiënt zelf, weliswaar onder begeleiding van gezondheidswerkers. Type 1 diabetes heeft een impact op de patiënt zelf, van persoonlijk tot professioneel leven, maar ook op de omgeving van de patiënt, van familie en vrienden tot beroepssituatie.

### **Type 1- insuline ingebed in zelfmonitoring en educatie**

Sinds de ontdekking van insuline in het begin van de jaren '20 van de vorige eeuw en het ter beschikking komen van insuline voor therapeutisch gebruik kort daarna is de prognose van type 1 diabetes- patiënten volledig veranderd : van een ziekte met een overleving van 0 % op 5 jaar tijd, is nu de levensverwachting van type 1 diabetespatiënten kort bij de doorsnee levensverwachting gekomen. Hoe is men daarin geslaagd ? Al vele jaren hadden ervaren klinici de link gelegd tussen hyperglycemie en het voorkomen van diabetes-verwikkelingen : microangiopathie (retinopathie, nefropathie, neuropathie) en macroangiopathie (atheromatose) <sup>1</sup> maar het was slechts in het midden van de jaren '90 dat zwart op wit kon bewezen worden in een klinische studie dat het bereiken van gemiddelde glycemies zo kort mogelijk bij het normale, de kans op verwikkelingen kon minimaliseren <sup>2</sup>. Deze trial, DCCT, toonde positieve effecten aan in type 1 diabetespatiënten op alle vormen van microangiopathie na een behandelingstermijn van 6 jaar. Interessanter nog, is de vervolgstudie op DCCT, namelijk EDIC <sup>3</sup>. Na het afsluiten en publiceren van DCCT werd aan alle patiënten die deelnamen intensieve insuliner therapie voorgesteld, gezien de spectaculaire resultaten. Hierdoor was de glycemiecontrole vergelijkbaar in alle patiënten van de oude DCCT voor de volgende jaren. Blijkt nu uit verschillende observaties jaren na het afsluiten van DCCT dat men nog steeds het verschil kan zien tussen de patiënten in de oorspronkelijke twee groepen. De grote klinische boodschappen zijn dan ook :

1. Intensieve insuliner therapie kan beter een scherpe glycemiecontrole bereiken dan een regime met minder controle ;
2. Scherpe glycemiecontrole voorkomt microvasculaire en macrovasculaire verwikkelingen bij type 1 diabetespatiënten ;
3. Er bestaat een 'glycemischmetabool' geheugen : wil men verwikkelingen voorkomen heeft men er alle baat bij om zo snel mogelijk na de diagnose de glycemie optimaal te controleren ; ieder

jaar met slechte glycemiecontrole is een verloren jaar dat zijn impact op de finale prognose zal hebben.

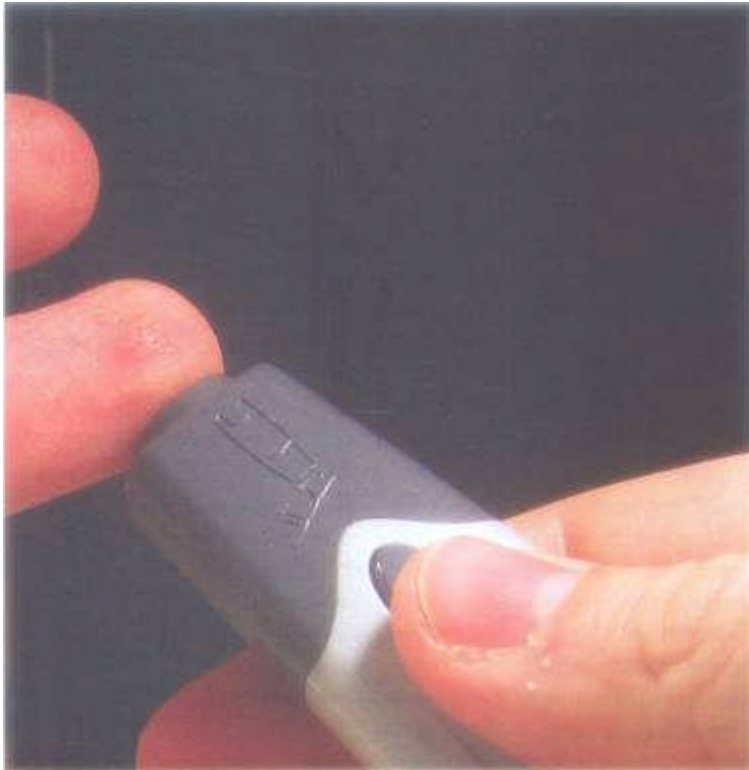
Een grote les uit DCCT-EDIC was ook hoe de scherpe glycemiecontrole bereikt kon worden. In de arm die intensieve insulinothérapie kreeg werd ofwel telkens bij de maaltijden insuline toegediend, in combinatie met traagwerkende insuline voor het slapengaan ofwel kregen de patiënten een subcutane insuliepomp. Deze therapie ging gepaard met intensieve glucosemonitoring, met minstens vier glucosemet momenten per dag en vooral een intensieve diabeteseducatie en opvolging door diabeteseducatoren en endocrinologen. Dankzij deze combinatie konden de patiënten gedurende de jaren van DCCT de goede glycemiecontrole bewaren. Er was echter een belangrijke prijs, namelijk een belangrijke gewichtstoename en een duidelijk verhoogd risico op hypoglycemie, zelfs ernstige hypoglycemie, waar hulp van derden nodig was om uit de hypoglycemie te geraken. Hierop heeft de industrie ingespeeld door de insuline analogen te ontwerpen. Momenteel beschikken we voor onze type 1 patiënten over supersnelle analogen (aspart, lispro en glulisine) en traagwerkende analogen (detemir en glargine)<sup>4</sup>. Deze analogen zijn ontworpen om nog meer het profiel van insulinesecretie door de beta-cel te kunnen nabootsen : terwijl de trage insulines een trager en vooral veel minder variabel profiel hebben dan NPH insuline, hebben de supersnelle insulineanalogen juist een supersnel profiel, meer bepaald worden ze binnen de 5 minuten na injectie al geresorbeerd en zijn na een 2-3 tal uur uitgewerkt. De combinatie van deze analogen in een intensief insulineschema geeft dan ook de mogelijkheid om bij meer van onze type 1 diabetespatiënten een betere regeling te bekomen, omdat juist de grote problemen van hypoglycemie (alle analogen<sup>5</sup>) en in zekere mate ook de gewichtstoename (bijkomend voordeel van detemir<sup>6</sup>) kunnen vermeden worden. Op dit ogenblik worden dan ook type 1 diabetespatiënten standaard met een basaal bolus regime met insulineanalogen of een subcutane insuliepomp met insulineanalogen behandeld. Deze analogen kunnen echter slechts perfecte resultaten geven indien de patiënt aan intensieve zelfmonitoring van de glycemie doet en wanneer hij perfect gecoached wordt door een geïnteresseerde arts. Zo mogelijk nog belangrijker is de bijdrage van de diabeteseducatoren (verpleegkundigen en diëtisten) die de patient dagdagelijks met raad en tips bijstaan en motiveren om deze therapie dag in dag uit verder te zetten.

Net zoals bij type 2 diabetespatiënten hebben we geleerd dat in de preventie van complicaties ook andere factoren buiten glycemie een rol spelen : algemene levenshygiëne met gezonde voeding, beweging en rookstop, en daarnaast een goede bloeddruk en lipidencontrole samen met het systematische gebruik van antiaggregantia kunnen een essentiële bijdrage leveren tot preventie van macrovasculaire complicaties.

Hoe doen we het ? In België is de zorg voor type 1 diabetespatiënten bijna volledig in handen van endocrinologen in gespecialiseerde centra (conventiecentra) alwaar een all-in zorg aangeboden wordt, met educatie, zelfmonitoringmateriaal en medische opvolging. Dit conventiesysteem dat ondertussen meer dan 20 jaar bestaat heeft ervoor gezorgd dat onze type 1 patiënten bij de best verzorgde ter wereld zijn. Het kwaliteitscontrole systeem dat bij de Diabetesconventie hoort (IKED) toont een gemiddeld HbA1c van 8,1 % (ter vergelijking 8,1 % in de EDIC initieel intensief behandelde populatie), met prima opvolging van complicaties ([www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/iked/iked0506nl.pdf](http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/iked/iked0506nl.pdf)).

## **Andere behandelingen aan de horizon**

De grote droom van vele patiënten en artsen blijft natuurlijk ook de ziekte op andere manieren te kunnen behandelen dan met insuline injecties. Een pad dat sterk geëxploreerd wordt is het pad van de 'artificiële pancreas'. Al vele jaren geleden bestond het concept om met machines de functies van de beta-cel over te nemen. Hiervoor heeft men continue bloedglucosemonitoring nodig, evenals een gecontroleerde, continue insulinetoevoering, met feedback tussen beide



systemen. Het is pas in de laatste jaren, met het miniaturiseren, goedkoper en gebruiksvriendelijker worden van de subcutane pompsystemen dat deze piste opnieuw in de aandacht gekomen is <sup>7</sup>.

Bovendien hebben verschillende firma's ook het concept van de continue bloedglucose-monitoring verder ontwikkeld. Op dit ogenblik is vooral de subcutane sensorontwikkeling het verst gevorderd. Door middel van sensoren welke de onderhuidse glucoseconcentratie kunnen meten en omrekenen naar bloedglucosewaarden, heeft men ondertussen elegante systemen van bijna continue glucosemonitoring. Deze sensoren kunnen nu al door middel van blue-tooth technologie hun glucose waarden doorgeven aan externe monitors, maar ook aan pompen die dan weer op een intelligente manier kunnen reageren op glucosewaarden, maar belangrijker nog op

trends en evoluties van glucose. Deze gesloten of bijna gesloten kringsystemen worden momenteel wereldwijd uitgetest en zullen zeker in de komende jaren ook voor onze patiënten ter beschikking zijn. In België hebben we momenteel de sensoren en de pompen die de signalen van deze sensoren kunnen opvangen, maar nog geen gesloten kringen of 'loops'. Wel verrichten bepaalde klinische centra studies in die richting. Een heikel punt in ons land, net zoals elders in de wereld, zal de financiering van de sensoren en afleestoestellen of intelligente pompen zijn, die op vele honderden en zelfs duizenden euro's per jaar zal neerkomen....

Een ander pad van therapie dat grondig verder uitgewerkt is in de voorbije jaren is de transplantatie van nieuwe beta-cellen. Dit kan eerst en vooral via een pancreastransplantatie. De resultaten van overleving van greffe en van greffe-recipient zijn in de laatste jaren dramatisch verbeterd, maar het blijft een grote onderneming, met majeure chirurgie, heel wat perioperatieve morbiditeit (en zelfs nog mortaliteit), maar vooral ook het probleem van levenslange immunosuppressiva die nodig zijn om de rejectie van de vreemde pancreas tegen te gaan, maar ook de terugkeer van de oorspronkelijke autoimmuun ziekte te voorkomen <sup>8</sup>. Een nauwkeurige selectie van de recipienten is dan ook nodig, waar men na afwegen van de nadelen tot een positieve balans komt. Pancreastransplantatie wordt dan ook in ons land (zoals elders ter wereld) voornamelijk aangeboden aan type 1 diabetes- patiënten die ook een niergreffe nodig hebben (gecombineerde nier-pancreas), maar in geselecteerde gevallen, vooral patiënten met hypoglycemiaunawareness en frequente coma's ondanks maximale insulinetherapie, zal een geïsoleerde pancreastransplantatie uitgevoerd worden.

Finaal blijft de aspiratie om enkel de beta-cellen die vernietigd zijn bij type 1 diabetes patiënten te transplanteren. In de voorbije tien jaar is deze therapie dusdanig gevorderd, mede dankzij onderzoek in ons eigen land, tot een potentieel alternatief voor pancreastransplantatie <sup>9</sup>. Het grote voordeel van de beta-cel of eilandjestransplantatie is dat majeure chirurgie kan vermeden worden, maar immunosuppressie is nog steeds nodig. Problemen met de eilandjestransplantatie liggen echter voornamelijk in het ter beschikking krijgen van voldoende eilandjes voor implantatie. Eigen werk toont immers dat de hoeveelheid getransplanteerd materiaal de sleutel tot succes is, zowel op korte als lange termijn <sup>10</sup>. Vandaar dat hier de hoop gevestigd is op betere isolatietechnieken van

de eilandjes uit pancreassen, maar vooral ook op alternatieve bronnen van betacellen. Ook hier weer is ons land pionier, zowel op het gebied van gebruik van varkenseilandjes (xenotransplantatie) als op het gebied van stamceltransplantatie.

## Nooit meer type 1 diabetes

Preventie van type 1 diabetes of interventie in het pathogenetisch proces blijft de Heilige Graal in het onderzoek. Door onderzoek in diermodellen verstaan we steeds beter hoe het afweersysteem en de beta-cel uiteindelijk komen tot een destructie van de beta-cel, en dat levert dan weer nieuwe mogelijkheden tot interventie. Een grote uitdaging bij mensen is echter het identificeren van de persoon die een risico heeft om de ziekte te krijgen. Het Belgisch Diabetes Register is een belangrijk instrument, waardoor we in ons land bij verwanten van type 1 diabetespatiënten toch op een efficiënte manier risicopersonen kunnen identificeren door combinatie van genetische merkers en aanwezigheid van antistoffen tegen de beta-cel <sup>11</sup> Een alternatieve benadering is natuurlijk te interveniëren juist op het ogenblik van de diagnose. Indien gezondheidswerkers van de diagnose van type 1 diabetes terecht een medische urgentie maken en patiënten verwijzen onmiddellijk bij diagnose, kan men patiënten vinden waar nog 25-30 % van de beta-cellen functioneel aanwezig zijn en dus potentieel kunnen gered worden. Verschillende interventies zijn op stapel en in België zijn we opnieuw pioniers geweest in het uittesten van één van deze interventies, namelijk een antistof gericht tegen T lymphocyten die de beta-cellen aanvallen, in casu anti-CD3 <sup>12</sup>. In deze studie konden we aantonen dat bij interventie op het ogenblik van diagnose, bij patiënten waar nog voldoende beta-cellen aanwezig waren, deze antistof het ziekteproces kon remmen.



Momenteel lopen wereldwijd verschillende interventie- studies, maar geen heeft tot nu toe, buiten de interventie met anti-CD3 een duidelijke invloed op het ziekteproces kunnen hebben.

Nieuwe en betere inzichten in het ziekteproces uit onze laboratoria zijn de bron voor nieuwe producten en prioriteit geven aan onderzoek is dan ook de enige manier om beweging in de behandeling rond type 1 diabetes te krijgen.

### Referenties :

1. Pirart J, Lauvaux JP, Rey W : Blood sugar and diabetic complications. N Engl J Med 298:1149, 1978
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 329:977-86, 1993
3. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 287:2563-9, 2002 Notes : CORPORATE NAME : Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.
4. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Perriello G, Torloni E, Bolli GB : Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus. Arch Physiol Biochem 114:310, 2008
5. Smith SA, Murad MH : Review : long-acting insulin analogues do not improve glycaemic control but reduce nocturnal hypoglycaemia. Evid Based Med 13:79, 2008
6. Davies MJ, Derezinski T, Pedersen CB, Clauson P : Reduced Weight Gain with Insulin Detemir Compared to NPH Insulin Is Not Explained by a Reduction in Hypoglycemia. Diabetes Technol Ther 10:273-7, 2008
7. Hovorka R : The future of continuous glucose monitoring : closed loop. Curr Diabetes Rev 4:269-79, 2008
8. Meloche RM : Transplantation for the treatment of type 1 diabetes. World J Gastroenterol 13:6347-55, 2007
9. Robertson RP : (Islet transplantation as a treatment for diabetes - a work in progress. N Engl J Med 350:694-705, 2004 Feb 12
10. Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, Ysebaert D, Roep B, Vandemeulebroucke E, Marichal M, In 't Veld P, Bogdani M, Hendrickx C, Gorus F, Ling Z, van Rood J, Pipeleers D : Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. Proc Natl Acad Sci U S A 103:17444-9, 2006

11. Decochez K, Truyen I, van der Auwera B, Weets I, Vandemeulebroucke E, de Leeuw IH, Keymeulen B, Mathieu C, Rottiers R, Pipeleers DG, Gorus FK : Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines population at high risk of developing type 1 diabetes. Diabetologia 48:687-94, 2005 Notes : CORPORATE NAME : Belgian Diabetes Registry.
12. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hele G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin 1M, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann FI, Bach 1F, Pipeleers D, Chatenoud L : Insulin needs after CD3- antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. N Engl J Med 352 : 2598-608, 2005 Jun 23

# Klinisch belang van bifasisch insuline aspart (NovoMix®) in type 2-diabetes

Peter Van Mechelen

Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 14

Dr. Dominique Ballaux (AZ Nikolaas, Sint Niklaas) en Dr. Chris Vercammen (Imeldaziekenhuis, Bonheiden) hielden recent in Hauwaart een lezing over het gebruik van bifasisch insuline aspart bij de aanpak van type 2-diabetes.

## Bifasisch insuline aspart

“Artsen bepalen hun keuze voor een specifieke behandeling van type 2-diabetes onder meer in functie van de wensen en mogelijkheden van de individuele patiënt”, stelt Dr. Ballaux. Deze afwegingen spelen ook mee in de keuze tussen een basaal-bolusschema en een voorgemengd insuline. Met de oudere humane voorgemengde insulines was het vaak niet mogelijk een even goede diabetescontrole te krijgen als met een basaal-bolusschema. Een hogere HbA1c-waarde of een hogere kans op hypoglycemie was dan de prijs voor deze optie. Door nieuwe therapeutische mogelijkheden is dit nu echter niet meer het geval.

Een gerandomiseerde openlabelstudie die 2x/d bifasisch insuline aspart vergeleek met 2x/d een humaan voorgemengd insuline kon een lagere postprandiale glycemie aantonen in de groep met bifasisch insuline aspart.<sup>1</sup> Bifasisch insuline aspart<sup>1</sup> verkleinde bovendien de kans op ernstige en nachtelijke hypoglycemie.<sup>2</sup> Waardoor de mogelijkheid van een doorgedreven optitratie van de dosis behouden blijft.

## Twee of drie injecties ?

Dr. Ballaux wijst er verder op dat tot voor kort het merendeel van de Belgische patiënten, 64% meer bepaald, twee of minder injecties per dag gebruikt waarmee ze een gemiddelde HbA1c van 7,8 0/ behalen, volgens de IKED-gegevens uit 2005-2006. In de 1 2 3 studie, die met een doelgerichte aanpak werkte, was het mogelijk bij 70 Wo van de patiënten een HbA1c < 7 % met twee injecties van bifasisch insuline aspart te behalen, en bij 77 0/ van de patiënten met drie injecties op voorwaarde dat een stricte titratie werd toegepast. Toevoegen van een derde injectie verhoogde het risico van hypoglycemie niet.<sup>3</sup>

Nog argumenten voor drie injecties per dag komen uit de INTENSIMIX- studie. Patiënten met type 2-diabetes en onvoldoende glycemiecontrole met orale antidiabetica of tweemaal insuline per dag en metformine kregen er tweemaal bifasisch insuline aspart (30) of driemaal bifasisch insuline aspart (50 of 70), steeds in combinatie met metformine.

Ten opzichte van twee injecties met bifasisch insuline aspart 30, deden drie injecties met bifasisch insuline aspart 50 het beter qua daling van HbA1c en qua postprandiale controle. Dit leidde opnieuw niet tot een hoger risico van hypoglycemie. Bijna de helft van de patiënten schakelde 's avonds over naar bifasisch insuline aspart 30.<sup>4</sup>

## Driemaal bifasisch insuline aspart of viermaal basaalbolusschema?

Dat bifasisch insuline aspart een mogelijk alternatief is voor vier injecties per dag met een basaal-bolusschema, blijkt nog uit een gerandomiseerde openlabelstudie bij 394 patiënten met type 2-

diabetes. Ze schakelden over van één tot twee injecties per dag naar driemaal bifasisch insuline aspart of een basaalbolusschema met vier dagelijkse injecties. Beide behandelingen hadden een vergelijkbare daling van HbA1c, van gemiddeld 9,1% naar 7,8% tot gevolg. Ook qua tolerantie en hypoglycemieën waren er geen significante verschillen.<sup>5</sup>

## De klinische realiteit

De ervaring van Dr.Vercammen in Bonheiden toont dat voor veel patiënten drie injecties per dag mogelijk zijn. Hij heeft 30 opeenvolgende patiënten bestudeerd, behandeld met bifasisch insuline aspart. Gemiddeld waren ze 72,5 jaar oud, hadden ze een BMI van 29,8 kg/m<sup>2</sup> en leden ze 16 jaar aan diabetes. Van hen gebruikt 85% nu drie injecties per dag met een gemiddelde dagdosis van 44 eenheden. “Hiermee kon ik bij 47% van de patiënten een HbA1c waarde van 7% of minder behalen”, stelt Dr.Vercammen vast.

De recent bekendgemaakte resultaten van de IMPROVE-studie bevestigen het nut van bifasisch insuline aspart bij patiënten die een slechte glycemiecontrole hebben, ondanks een andere behandeling met insuline. De HbA1c-waarde daalde in deze observationele studie van 8,9% met humane voorgemengde insuline naar 6,6% met bifasisch insuline aspart. De kans op ernstige hypoglycemie nam af met maar liefst 93%.<sup>6</sup>

## Conclusie

Met NovoMix® 30 en 50 beschikken we vandaag in type 2-diabetes over een moderne behandeling, flexibeler dan humane voorgemengde insuline, die met eenvoudige dosistitratie heel wat patiënten de streefwaarden doet bereiken. Het is een efficiënt alternatief voor een basaal-bolusschema. Dit is educatief veel eenvoudiger voor de patiënt, zeker als die niet zelf zijn of haar dosissen wenst aan te passen.

### Referenties :

1. Boehm BO, Home PD, Behrend C, et al. Diabet Med 2002;19(5):393-9.
2. Boehm BO, Vas JA, Brondsted L, et al. Eur J Int Med 2004;15:496-502.
3. Garber A1, et al. Diabetes Obes Metab 2006;8:5666.
4. Liebl et al. data on file.
5. Ligthelm R.1, et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006;114(9):511-9.
6. Shah S et al. ADA 68th Scientific Sessions Abstract book. Diabetes 2008;57 (Suppl.1.1) : A592;Abstract Number : 2142-PO.



Prof. L. Van Gaal Prof. A. Scheen

## Behandeling van type 2 diabetes Brengt het incretinesysteem een nieuwe approach?

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 15-19*

*LF Van Gaal & AJ. Scheen, Dienst endocrino-diabetologie UIA & UZA, CHU - Service de diabétologie et des maladies métaboliques, ULg.*

**Type 2 diabetes is een schoolvoorbeeld van een pathologie hoe verschillende pathofysiologische processen in verschillende weefsels aanleiding geven tot het uiteindelijk klinisch beeld ; het is tevens duidelijk hoe verschillende therapeutische aangrijpingspunten op elk orgaan kunnen bijdragen tot normalisatie van de hyperglycemische toestand.**

Type 2 diabetes is dus een complexe aandoening qua etiologie (combinatie van genetische aanleg en omgevingsfactoren) en pathofysiologie (tweeledig met gebrekkige insulinesecretie en insulineresistentie). Het is bovendien een dynamische aandoening die in de toekomst progressief verergert, zodat de behandeling regelmatig moet worden aangepast.

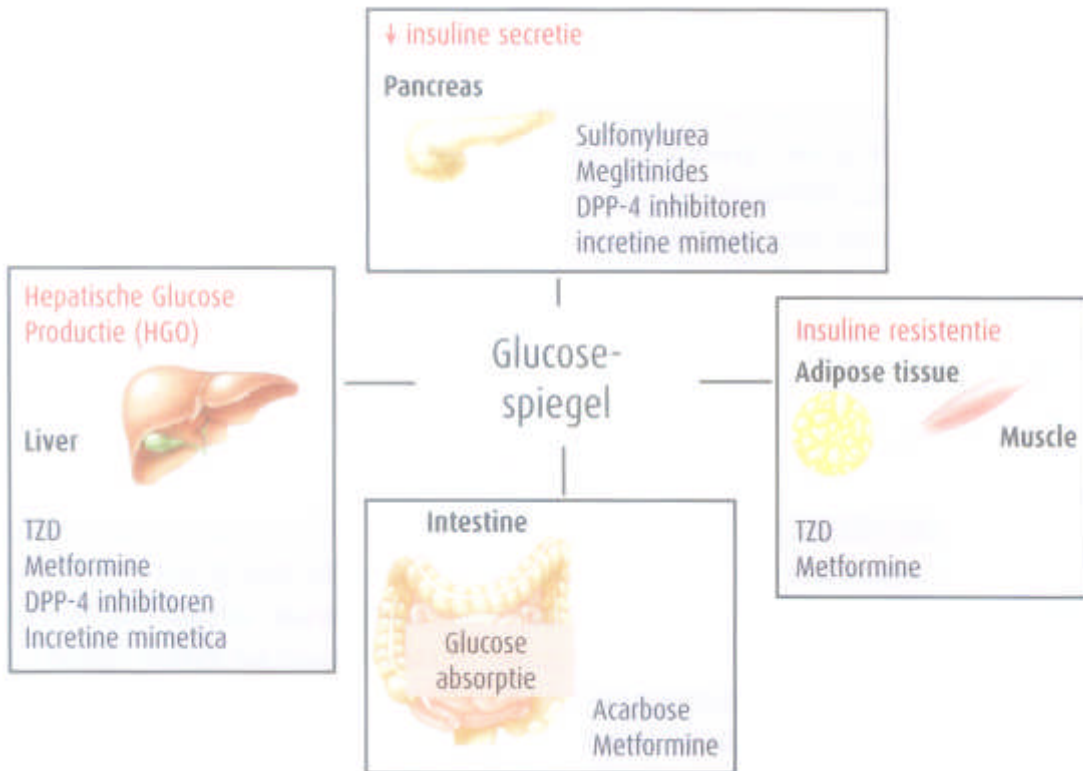
Levensstijlaanpassingen met gezonde (vaak caloriebeperkte) voeding en lichaamsbeweging zijn essentiële componenten in de behandeling van type 2 diabetes. Gezonde voeding betekent het vermijden van snel-resorbeerbare koolhydraten, en vooral van verzadigde vetten. Lichaamsbeweging verhoogt de insulinegevoeligheid en draagt bij tot het behoud van lichaamsgewicht. Beide componenten hebben tot doel om het lichaamsgewicht op peil te houden, of om bij zwaarlijvige type 2 diabetespatiënten een gewichtsverlies van 7-10 % na te streven. Zulk gewichtsverlies heeft een diepgaand gunstige impact op metabole controle, lipiden, bloeddruk en algemene cardiovasculaire status.

Er bestaan verschillende medicaties die specifiek farmacologisch inspelen op de verschillende aangrijpingspunten:

- ⇒ Metformine ;
- ⇒ Sulfonylurea ;
- ⇒ Meglitiniden ;
- ⇒ Thiazolidinediones of glitazones ;
- ⇒  $\alpha$ -glucosidase inhibitoren ;
- ⇒ Incretine analogen en/of mimetica ;
- ⇒ Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitoren.

Onderstaande figuur (figuur 1) duidt mooi aan waar de verschillende farmaca hun aangrijpingspunt kennen.

## Aangrijpingspunten antidiabetica



Figuur 1.

De medicamenteuze behandeling bestaat uit geneesmiddelen die de insulinesecretie stimuleren of de gevoeligheid voor insuline verhogen of, doorgaans in een tweede fase, een combinatie van beide (klassiek metformine + een sulfonylureumderivaat). Als een optimale behandeling met orale antidiabetica in combinatie met levensstijlaanpassing onvoldoende resultaat oplevert (HbA1c >7.5 %), was er tot nog toe maar één oplossing : overschakeling op insuline, alleen of in combinatie met orale antidiabetica.

Bijzonder veelbelovend lijkt een nieuwe behandelingsstrategie die gebaseerd is op het glucagon-lijke peptide-1 (GLP-1). GLP-1 is een hormoon dat in fysiologische omstandigheden wordt afgescheiden door de L- cellen van het ileum. Onder incretine-effect verstaan we de toename van de insulinerespons die wordt waargenomen bij inductie van hyperglykemie door een orale glucosebelasting in vergelijking met een intraveneus infuus van glucose bij eenzelfde niveau van hyperglykemie. Dat incretine-effect is hoofdzakelijk toe te schrijven aan een glucoseafhankelijke potentiëring van de insulinesecretie door twee darmhormonen : GLP-1 en GIP (glucose dependente insulintrope peptide) ; GLP-1 remt ook de secretie van glucagon. Bovendien remt GLP-1 de eetlust zowel door een centrale als door een perifere werking (tragere maaglediging). Studies bij proefdieren (die nog moeten worden bevestigd bij de mens) hebben aangetoond dat GLP-1 een apoptoseremmend en trofisch effect heeft op de ( $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans van het pancreas, wat in de toekomst een belangrijke therapeutische target zou kunnen zijn om progressie van de aandoening tegen te gaan.

## Incretine mimetica of exenatide

Bij patiënten met type 2 diabetes is de GLP-1 secretie duidelijk afgenomen. Gezien de verschillende gunstige effecten van GLP-1 lijkt het logisch te proberen om die afwijking te corrigeren. Het hoofdprobleem met GLP-1 is dat dit peptide een zeer korte halfwaardetijd vertoont ; GLP-1 wordt immers snel gemetaboliseerd door het enzym dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). De enige twee moge-

lijkheden om het effect van GLP-1 te verhogen, zijn specifieke remming van het enzym dat GLP-1 afbreekt en toediening van een stof die op GLP-1 lijkt, maar resistent is tegen de werking van DPP-4.

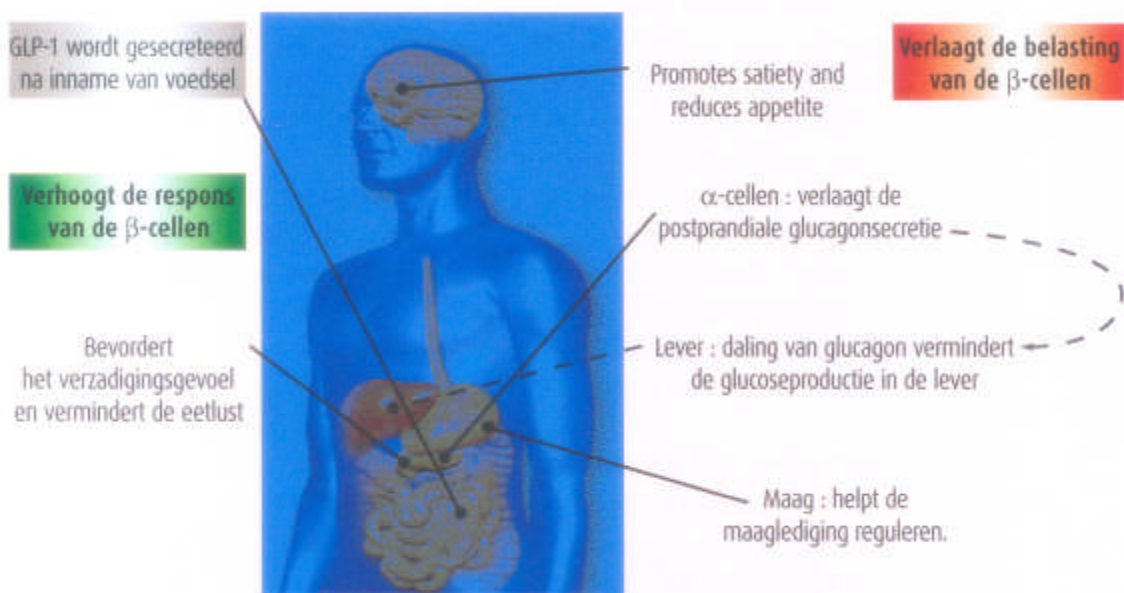
Eén van de opties is exenatide of exendine-4 (Byetta, Eli Lilly), een incretinomimeticum dat geïndiceerd is en sinds kort in ons land wordt terugbetaald wanneer een combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat faalt.

Exendine-4 is een natuurlijk peptide van 39 aminozuren dat werd geïsoleerd uit het speeksel van een reptiel dat bekend staat onder de naam 'gilamonster' (*Heloderma suspectum*) en afkomstig uit het Gila-rivierbassin in Arizona en Nieuw-Mexico. Exendine-4 blijkt structurele gelijkenissen (53 % homologie) te vertonen met het humane GLP-1. Het bindt zich aan dezelfde receptor met dezelfde affiniteit en oefent vergelijkbare glucoseregulerende effecten uit. Dankzij substitutie van glycine op positie 2 door alanine is exenatide resistent tegen de werking van het enzym DPP-4, waardoor het een halfwaardetijd heeft die 20 tot 30 keer langer is dan die van natief GLP-1. 10 uur na subcutane injectie kunnen nog plasmaconcentraties worden gemeten.

## Werkingsmechanisme

Exenatide vermindert de postprandiale glykemie en in mindere mate de nuchtere glykemie door de effecten van het natuurlijke GLP-1 na te bootsen. Exenatide verhoogt vooral de insulinesecretie: het verhoogt de eerste en de tweede fase van de insulinesecretie in respons op toediening van glucose. De stijging van de insulinesecretie door de  $\beta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans van het pancreas is glucose-afhankelijk. Als de glykemie daalt, vermindert het effect op de insulinesecretie. Dat verklaart waarom exenatide alleen of in combinatie met metformine quasi geen hypoglykemie veroorzaakt. Exenatide remt ook de glucagonsecretie, die abnormaal hoog is bij type 2 diabetes, zowel nuchter als na de maaltijden en verantwoordelijk is voor de glucoseproductie in de lever. Exenatide is dus een geschikt farmacologische respons op de bihormonale pathofysiologie van type 2 diabetes. Bij hypoglykemie remt exenatide echter de normale respons van glucagon en de andere contraregulerende hormonen niet. Voorts vertraagt exenatide de maaglediging, wat de glucoseabsorptie in de darmen vertraagt (en dus ook bijdraagt tot een verlaging van de postprandiale hyperglykemie) en werkt het verzadigingsgevoel in de hand (wat kan bijdragen tot een geringere voedselinname en een significante vermagering).

### Werkingsmechanismen van incretine (GLP-1).



Figuur 2.

## **Klinische doeltreffendheid**

In het fase 3-programma hebben drie placebogecontroleerde studies aangetoond dat subcutane toediening van exenatide 5 µg en vervolgens 10 µg 2 x/d het HbA1c gehalte en het lichaamsgewicht significant en dosisafhankelijk verlaagde na 30 weken behandeling in combinatie met metformine, een sulfonylureumderivaat of een combinatie van beide. Die gunstige effecten werden doorgaans waargenomen 12 weken na het begin van de behandeling en bleven gehandhaafd tot aan het einde. Soortgelijke resultaten werden onlangs waargenomen na 16 weken behandeling met exenatide in combinatie met een thiazolidinedion (glitazon). Een recente meta-analyse komt tot de conclusie dat de kans om een HbA1c < 7 % te bereiken 4,2 keer hoger was met exenatide dan met placebo en dat exenatide de nuchtere glykemie met 1,5 mmol/l (27 mg/dl) en het gewicht met 1,4 kg verlaagde in vergelijking met placebo.

Nieuwe gegevens bevestigen dat de daling van het HbA1c die werd waargenomen na 30 weken, op lange termijn gehandhaafd blijft (-1,0 %,  $p < 0,0001$  na 3 jaar) en dat de aanvankelijk waargenomen vermagering gehandhaafd bleef met een gewichtsdaaling van 5,3 kg na 3 jaar ( $p < 0,001$ ).

Een verkennende substitutiestudie heeft recent onderzocht of een behandeling met insuline zou kunnen worden vervangen door exenatide. Bij sommige patiënten werd een ontregeling van de glykemie waargenomen, vooral bij patiënten die al langer diabetes hadden of een hogere dosis exogene insuline kregen, wat waarschijnlijk getuigde van een minder goede residuele insulinesecretie. Vervanging van insuline door exenatide mag dus niet in de klinische routine worden aanbevolen.

## **Tolerantie/veiligheid**

De bijwerkingen van exenatide die het vaakst hebben geleid tot vroegtijdige stopzetting van de studie, waren nausea en braken. Exenatide wordt dan ook niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige maag- darmziekte. De meest voorkomende bijwerking was nausea. 40 tot 50 % van de patiënten die werden behandeld met 5 µg of 10 µg exenatide, heeft minstens een episode van nausea vertoond. De nausea was meestal licht tot matig, dosis- afhankelijk en transient. Die bijwerkingen kunnen worden verminderd door de dosering progressiever te verhogen : 2 x 5 µg gedurende een maand en daarna 2 x 10 µg. Bij patiënten die nausea hebben vertoond bij de start van de behandeling, verminderden de frequentie van de ernst van de nausea bij voortzetting van de behandeling. De nausea blijkt niet te correleren met de vermagering die in de klinische studies met exenatide werd waargenomen.

Spontaan werden er enkele gevallen van acute pancreatitis gemeld. De patiënten moeten worden ingelicht over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis, meer bepaald hevige en aanhoudende buikpijn. De evolutie van de pancreatitis was gunstig onder symptomatische behandeling. Wanneer pancreatitis wordt vermoed, moet het gebruik van exenatide onmiddellijk worden stopgezet.

## **Incretine enhancers of DPP-4 inhibitoren**

Ook dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitoren zijn een recente aanwinst in het therapeutisch arsenaal voor type 2 diabetes.

Zoals reeds vermeld, is het incretine-effect bij type 2 diabetici verminderd. Echter, natief GLP-1 wordt snel geïnactiveerd door dipeptidyl peptidase-4. Daarom is de medische en farmaceutische wereld op zoek gegaan naar aangrijpingsmoleculen die resistent zijn aan de afbraak van GLP-1 door DPP-4, of naar inhibitoren van dit laatste enzym.

Sitagliptine (Januvia®, Merck Sharp & Dohme) is de eerste specifieke inhibitor van het enzym DPP-4 op de markt. Op deze manier wordt het GLP-1, dat fysiologisch gesecreteerd wordt als reactie op een maaltijd, minder snel afgebroken zodat het zijn incretine-effect sterker en langduriger kan uitoefenen. De hieruit voortvloeiende toename van de insulinesecretie maakt een betere controle van de postprandiale hyperglykemie mogelijk. Dat effect wordt nog versterkt door de remming van de glucagonsecretie en leidt bovendien tot een daling van de nuchtere glycemie (waarschijnlijk via een daling van de glucotoxiciteit).

Sitagliptine (Januvia®) is in België de eerste terugbetaalde DPP-4 inhibitor. Eenmaal daags wordt per os 100 mg ingenomen. Het is een incretine‘enhancer’ en inhibeert de afbraak van natief GLP-1. DPP4 inhibitoren beïnvloeden de maagontleding niet en hebben weinig gastro-intestinale neveneffecten. Sitagliptine is gewichtsneutraal en wordt in België terugbetaald indien onvoldoende glycemiecontrole (HbA1c > 7,0 %) bekomen wordt na 3 maanden maximaal getolereerde behandeling met metformine. Voordeel is ook dat er nagenoeg geen kans is op hypoglycemie.

Andere DPP-4 inhibitoren worden tevens ontwikkeld, waarvan vildagliptine (Galvus, Novartis) en saxagliptine (AstraZeneca/BMS) het verst in ontwikkeling zijn.

## **Klinische werkzaamheid**

Sitagliptine werd bestudeerd in verschillende grote placebo- gecontroleerde studies, de meeste van 24 weken, bij verschillende populaties van patiënten met type 2 diabetes, die enkel behandeld werden met dieet, metformine, een sulfamide, een glitazone of een combinatie van metformine en een sulfamide. De resultaten van al deze studies wijzen op een significante daling van het HbA1c (verschil van ongeveer 0,6-0,7 % in vergelijking met placebo) bij patiënten met een HbA1c-uitgangswaarde in de orde van 8 %. Uit analyse van de individuele gegevens is gebleken dat de daling van het HbA1c groter is als de basiswaarde hoger is, wat klinisch interessant is maar reeds gerapporteerd werd met andere categorieën van orale antidiabetica. Deze metabole verbetering gaat niet gepaard met gewichtstoename, een voordeel dat tot op heden alleen waargenomen werd met metformine. Het risico op hypoglycemie is niet significant verschillend van datgene dat waargenomen werd onder placebo bij patiënten met type 2 diabetes enkel behandeld met dieet, metformine of pioglitazone. Het risico is daarentegen lichtjes verhoogd bij proefpersonen die reeds behandeld werden met een sulfamide, alleen of in combinatie met metformine.

In een andere prospectieve studie werd sitagliptine (100 mg/dag) vergeleken met een bloedsuikerverlagend sulfamide, glipizide, met een follow-up van 12 maanden. De verbetering van het HbA1c is vergelijkbaar voor beide geneesmiddelen.

Sitagliptine wordt zoals de andere gliptines over het algemeen beschouwd als neutraal op het vlak van gewicht. Op vlak van gewichtsreductie is het minder doeltreffend dan de onderhuids geïnjecteerde incretinemimetica als exenatide of liraglutide, die aanleiding geven tot een matig maar significant en blijvend gewichtsverlies.

Studies op lange termijn zullen moeten bevestigen of sitagliptine het glycemisch evenwicht beter dan andere geneesmiddelen kan stabiliseren. Hiervoor is een follow-up van verschillende jaren vereist, waarin men kan nagaan of het product de geleidelijke achteruitgang die met andere antidiabetica, meer in het bijzonder de sulfonylurea, doorgaans vastgesteld wordt, voorkomt.

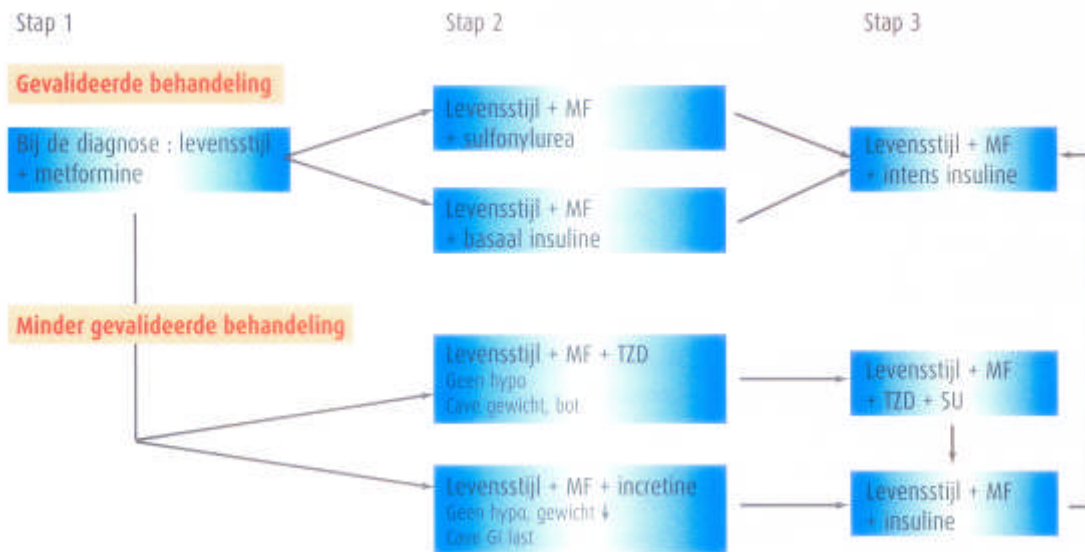
## **Tolerantie / veiligheid**

Het tolerantieprofiel van de gliptines in het algemeen en meer in het bijzonder van sitagliptine, is uitstekend en vergelijkbaar met dat van placebo. De incidentie van misselijkheid is zeer laag, veel

lager dan die gerapporteerd werd voor een GLIP-1-analoog zoals exenatide. Het risico op hypoglycemie is verwaarloosbaar, behalve bij patiënten die reeds behandeld werden met een bloedsuiker- verlagend sulfamide.

Het is dan ook niet nodig om de patiënt zelf zijn bloedsuikerwaarden te laten controleren bij instelling van een behandeling met sitagliptine.

### Algoritme in de behandeling van DM



Figuur 3.

### Besluit

Incretine mimetica en/of DPP-4 inhibitoren zijn nog niet definitief opgenomen in het officiële stappenalgoritme voor de behandeling van type 2 diabetes. De meest gevalideerde behandeling gaat nog steeds uit van metformine als eerste keuze, aangevuld met sulfonyleurea en/of basale insuline als 2<sup>de</sup> stap.

Met de veelbelovende resultaten van incretine mimetica en enhancers, kunnen deze vanuit wetenschappelijk oogpunt in stap 2 worden geïntroduceerd, rekening houdend met hun specifieke indicaties, contraïndicaties, voor- en nadelen (figuur 3). Ook in België werden deze reeds in het terugbetalingssysteem geïmplementeerd. Studies op meer lange termijn zullen moeten aantonen of ze werkelijk aan de vooropgestelde verwachtingen voldoen.

# Dyslipidemie en diabetes

Prof. Jean Ducobu, Université de Mons Hainaut (101, rue de Beaulieu, 7021 HAVRE – [jducobu@skynet.be](mailto:jducobu@skynet.be)).

Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 20-22

Cardiovasculaire aandoeningen vertegenwoordigen de meest frequente verwikkeling bij diabetische patiënten. In geval van diabetes wordt de cardiovasculaire mortaliteit vermenigvuldigd met 2 (bij de man) en met 4 (bij de vrouw). De diabetische patiënt, zonder cardiovasculaire antecedenten, vertoont een risico van cardiovasculair overlijden dat equivalent is aan dat van een patiënt met antecedenten van een myocardinfarct. Diabetici moeten worden beschouwd als een categorie in secundaire preventie ('hoogrisicogroep'), hetgeen een krachtadige en vroegtijdige therapeutische aanpak impliceert.



Prof. U. Ducobu

## Dyslipidemie

### *Dyslipidemie van type 1 diabetes*

Het lipidenprofiel van de patiënten met diabetes van het type 1 is hoofdzakelijk afhankelijk van de glycemiecontrole. Goed gecontroleerde diabetici van type 1 hebben lipidenwaarden die gelijkaardig zijn aan die van gezonde personen. Een onvoldoende controle van de glycemie daarentegen wordt geassocieerd met een hypertriglyceridemie en bij bepaalde patiënten met hoge LDL en lage HDL waarden.

### *Dyslipidemie van type 2 diabetes*

De dyslipidemie van type 2 diabetes bestaat uit een combinatie van atherogene componenten, waarin zijn begrepen hoge triglyceriden (TG), kleine en compacte LDL (small dense LDL) en lage HDL concentraties.

## Pathofysiologie

### *VLDL*

De toename van de secretie van de van het buikvetweefsel afkomstige vrije vetzuren (1,1-A) die verband houdt met de insulineresistentie, heeft een stijging tot gevolg van de VLDL productie door de lever.

De factoren die, naast de toename van de flux van vrije vetzuren, de aanmaak van VLDL in de lever moduleren, omvatten onder meer :

- ⇒ De overtollige beschikbaarheid van vetten in de hepatocyten (steatose) ;
- ⇒ De opregulatie van de nucleaire receptor SREBP-1C die de lipogenese op aanzienlijke wijze verhoogt ;
- ⇒ De vermindering van het adiponectine.

### *LDL*

De LDL concentratie is dikwijls normaal bij diabetici, maar een matige stijging van de LDL waarde boven de 160 mg/dl wordt niettemin dikwijls vastgesteld bij patiënten met type 2 diabetes en misschien houdt dit verband met een afname van de activiteit van de LDL receptoren. Nochtans is dezelfde hoeveelheid LDL atherogener bij een diabeticus dan bij een niet-diabeticus.

Twee mechanismen zouden deze meer atherogene aard van de LDL kunnen verklaren :

- ⇒ Bij diabetici worden dikwijls kleine, compacte LDL in een verhoogde oxideerbare vorm vastgesteld;
- ⇒ De glycosylering van de LDL verhindert de herkenning van het apoproteïne B door de LDL receptoren, maar bevordert daarentegen de opname van de LDL cholesterol door de macrofagen in de arteriewand via de niet-geregelde receptoren (scavenger receptors).

## **HDL**

Bij de diabetespatiënt is de HDL verminderd omwille van verscheidene redenen die gedeeltelijk verband houden met de insulineresistentie : vermindering van de lipolyse met toename van de lipoproteïnen die rijk zijn aan TG, afname van de synthese van Apo A1, alteratie van de functie van ABCA1 (een membraan- proteïne die de efflux bevordert van de in de macrofagen opgeslagen cholesterol). Al deze effecten dragen bij tot een reductie van de HDL en dus tot een vermindering van het terugkerend transport van cholesterol naar de lever, evenals tot een afzwakking van de door de HDL gemedieerde endotheelbescherming. Bij de diabetespatiënt is de HDL niet alleen verlaagd, maar ook gewijzigd in kwaliteit: ze is 'dysfunctioneel'. In tabel 1 worden de lipidenanomalieën samengevat die bij type 2 diabetes worden vastgesteld.

### **Tabel 1: Lipidenanomalieën vastgesteld in diabetes type 2**

- ⇒ Verhoogde TG
- ⇒ VLDL1 > VLDL2
- ⇒ Verlaagde HDL
- ⇒ Verhoogde kleine en compacte LDL
- ⇒ Verhoogde geoxideerde LDL

## **Metabool syndroom (X syndroom)**

Sedert verscheidene jaren wordt de nadruk gelegd op de frequent vastgestelde associatie van viscerale obesitas, insulineresistentie en een aantal metabole anomalieën : dyslipidemie, arteriële hypertensie, anomalieën van het fibrinolytisch systeem (↑ PAI1, enz. Het geheel van deze potentieel atherogene metabole alteraties vertegenwoordigt het polymetabool syndroom of X syndroom. Het gaat hier vermoedelijk om de in de Westerse bevolking meest frequent vastgestelde metabole anomalie. Nochtans werd het bestaan ervan als pathofysiologische entiteit onlangs nog betwist.

## **Cardiovasculaire preventie bij diabetespatiënten**

De grondlagen van de cardiovasculaire preventie bij diabetische patiënten omvatten de correctie van de risicofactoren, de verbetering van de risicofactoren en de controle van de dyslipidemie.

De Europese Aanbevelingen en die van de Belgian Lipid Club hebben een evaluatietabel van het risico voorgesteld op basis van het SCORE systeem waarvoor er een voor België aangepaste tabel bestaat.

Voor de diabetische patiënten bestaan er geen afzonderlijke tabellen, gezien de studies waarop SCORE is gebaseerd, niet duidelijk de diagnose van diabetes omvatten. Maar vermits het verband tussen de risicofactoren en de cardio-vasculaire aandoeningen praktisch parallel zijn bij diabetici en bij niet-diabetici, kunnen de tabellen van SCORE ook voor de diabetische patiënten worden gebruikt, in de wetenschap dat het risico 2 maal hoger ligt bij de man en 4 maal hoger bij de vrouw met diabetes.

Tabel 2 herinnert eraan dat bij patiënten met type 2 diabetes en bij de type 1 diabetici met microalbuminurie, de doelstellingen van de plasmalipiden strikter zijn.

### **Tabel 2: Aanbevolen doelstellingen voor de plasmalipiden**

Diabetici (type 2 diabetes en type 1 diabetes met micro-albuminurie) en patiënten met een cardiovasculaire aandoening :

⇒ Totaal cholesterol < 175 mg/dl (4,5 mmol/l)

⇒ LDL < 100 mg/dl (2,5 mmol/l)

HDL en triglyceriden: geen specifieke doelstellingen maar de volgende waarden worden aanbevolen :

⇒ HDL > 40 mg/dl bij de man (1 mmol/l) of > 46 mg/dl bij de vrouw (1,2 mmol/l)

⇒ Triglyceriden < 150 mg/dl (1,7 mmol/l)

Kortom, de beslissing om een diabetespatiënt te behandelen mag niet gebaseerd zijn op het willekeurig niveau van een enkele risicofactor maar integendeel op de globale klinische evaluatie. Hygiënisch-diëtetische maatregelen In de diëtetische aanbevelingen wordt aangeraden het aandeel van de koolhydraten op 50 % te brengen en dat van de lipiden op 35%. De samenstelling met vetzuren is minstens even belangrijk als het totaal aanbod: zeker dient men de verzadigde vetzuren (vet vlees, boter, kaas) te beperken tot minder dan 10%, maar de poly-onverzadigde vetzuren mogen evenmin de 10 % overschrijden, gezien ze de HDL cholesterol kunnen verminderen en de oxidering van de LDL kunnen bevorderen. De mono-onverzadigde vetzuren (oleïnezuur van olijfolie en van arachideolie) moeten daarentegen minstens 12 tot 15 % van het aanbod vertegenwoordigen. Voor de koolhydraten zal men de voorkeur geven aan die met een lage glycemieindex. Men moet een aan oplosbare vezels rijke voeding aanmoedigen. Het verkrijgen van een OPTIMALE GLYCEMIECONTROLE is het eerste stadium in de behandeling van dyslipidemiepatiënten. Als de lipidenwaarden echter te hoog blijven ondanks de toepassing gedurende minstens 3 tot 6 maanden van al deze diverse maatregelen, dan is een hypolipidemiërende behandeling aangewezen.

## **Hypolipidemiërende behandeling**

### **Doeltreffendheid van de statines bij de diabetespatiënt**

De met statines uitgevoerde studies hebben het bewijs geleverd van hun uitzonderlijke doeltreffendheid bij diabetespatiënten, zelfs bij diegenen waarbij de aanvankelijke cholesterolemie, en nog tot voor kort, als 'normaal' werd beschouwd. Ze behouden hun gunstig effect, ongeacht het beginniveau van de LDL. Dit houdt misschien verband met hun uitgesproken pleiotroop effect buiten dat op de lipiden.

De eerste grootschalige studie die de doeltreffendheid heeft kunnen aantonen van een statine in een diabetische populatie is de HPS studie die meer dan 6.000 diabetespatiënten had gerekruteerd onder de in de studie ongeveer 20.000 gecontroleerde personen. Net als in de niet-diabetische populatie kon men met simvastatine 40 mg/dag de incidentie van cardiovasculaire accidenten bij diabetespatiënten, grotendeels van type 2, met 25 % verlagen. Dit effect werd op een nog meer spectaculaire manier bevestigd met atorvastatine 10 mg in de CARDS studie, de eerste studie die zich specifiek en exclusief richtte op de diabetische populatie. Vergeleken met een placebo namen de gebeurtenissen met 37 % af onder atorvastatine 10 mg, met een verschil dat zeer vroegtijdig optrad tussen de twee actuariële curven, hetgeen zelfs de voortijdige stopzetting van de studie heeft verantwoord. In het licht van de gelijklopende en uitzonderlijke resultaten van deze twee studies HPS en CARDS, is het systematisch voorschrijven van een statine bij elke patiënt met type 2 diabetes en met een toegenomen cardiovasculair risico, een officiële

aanbeveling geworden, te meer daar het vastgesteld beschermend effect onafhankelijk is van het niveau van de cholesterolemie voor de behandeling.

### **Plaats van de fibraten naast die van de statines**

In tegenstelling tot de statines, zorgen de fibraten voor een verlaagde daling van de LDL waarde, maar verminderen op aanzienlijkere wijze de triglyceriden en zorgen ze voor een grotere verhoging van de HDL waarde. De moleculaire effecten houden verband met de activering van de PPAR $\alpha$ , met een toename van de gentranscriptie die verband houdt met het HDL metabolisme en met de 'reverse cholesterol transport'. Een gedeelte van de gunstige effecten van de fibraten zou toe te schrijven kunnen zijn aan de pleiotrope effecten van deze PPAR $\alpha$ agonisten. Net als de statines hebben de fibraten eveneens een anti-inflammatoir effect op de plaque.

Hoewel het voorschrijven van statines de volledige steun geniet van de EBM, zijn er minder studies met de fibraten beschikbaar. De meest overtuigende studies, in primaire preventie (Helsinki Heart Study) en in secundaire preventie (VA- HIT), hebben inderdaad betrekking op gemfibrozil, een fibraat dat in België niet op de markt is. Er werd dus met de grootste belangstelling uitgekeken naar de resultaten van de grootschalige prospectieve studie HELD, waarin fenofibraat wordt geëvalueerd bij de patiënt met type 2 diabetes. Het primair evaluatiecriterium (coronaire morbiditeit en mortaliteit) heeft geen significant verschil aangetoond tussen de beide groepen, behalve na correctie voor een hoger gebruik van statine in de placebogroep dan in de groep fenofibraat. Het secundair criterium (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit) was daarentegen significant verbeterd onder fenofibraat. En tenslotte werd de behandeling met fenofibraat in verband gebracht met een onverwachte afname van de incidentie van diabetische retinopathie die een laserbehandeling vereist. De boodschap van de HELD studie is dat fenofibraat niet mag worden beschouwd als een eerstelijnsbehandeling bij patiënten met type 2 diabetes, maar dat het, bij primaire preventie, in overweging kan worden genomen in combinatie met een statine, meer bepaald bij patiënten met verlaagde waarden van HDL cholesterol en hypertriglyceridemie. De resultaten van de ACCORD studie, waarin de klinische effecten van de combinatie fenofibraat en simvastatine bij patiënten met type 2 diabetes worden geëvalueerd, worden in 2012 verwacht.

Nicotinezuur is een ideale molecule omdat ze de HDL cholesterol verhoogt en de triglyceriden, de LDL en de Lp(a) verlaagt. Maar nicotinezuur kan de insulineresistentie verhogen en de glycemiecontrole wijzigen. Zijn meest hinderlijke bijwerking is het optreden van huidflush. Dit kan worden afgezwakt met laropiprant in combinatie met nicotinezuur. Deze molecule inhibeert inderdaad het door nicotinezuur geïnduceerd effect van de PGD $2$  dat een capillaire vasodilatatie veroorzaakt. De studie HPS2-THRIVE zal de klinische doeltreffendheid van deze combinatie evalueren.

De combinatie van ezetimibe en van de statines is uitermate doeltreffend op de LDL. Bovendien lijkt de combinatie van ezetimibe en fibraten veelbelovend. De impact op lange termijn van ezetimibe op de cardiovasculaire gebeurtenissen is echter nog in evaluatie.

## **Tot besluit**

Diabetes veroorzaakt een sterke verhoging van het cardiovasculair risico. Bovendien gaat de aandoening gepaard met significante lipidenstoornissen die ernstiger zijn bij type 2 diabetes dan bij type 1 diabetes. De aangepaste behandeling zal bestaan uit een evenwichtige voeding, de verbetering van de glycemiecontrole en, indien nodig, een geneesmiddelenbehandeling. De verbetering van ons inzicht in de pathofysiologie van het metabolisme van de lipoproteïnen bij diabetes moet als een prioriteit worden beschouwd als we het atherogeen proces bij diabetespatiënten wensen te controleren.

## Referenties :

- ⇒ Ducobu J. Dyslipidaemia and diabetes mellitus Rev Med Liège. 2005 May-Jun ; 60(5-6) : 578-85. - Ducobu J, Scheen A, Van Gaal L, Velkeniers B, Hermans M. Belgian expert opinion : how to reduce the residual risk in atherogenic dyslipidaemic patients : place of fibrates. Acta Cardiol. 2008 Apr ; 63(2) : 235-48.
- ⇒ Scheen AI, Radermecker R, De Flines 1, Ducobu J. Recent treatment perspectives in lipidology Rev Med Liège. 2007 May-Jun ; 62(5-6) : 324-8
- ⇒ Steinmetz A. Lipid-lowering therapy in patients with type 2 diabetes : the case for early interven- tion. Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun ; 24(4) : 286-93. - Tomkin GH. Targets for intervention in dyslipidemia in diabetes. Diabetes Care. 2008 Feb ; 31 Suppl 2 S241-8

[http://www.functionelevoeding.be/vragen\\_antwoorden\\_3.htm](http://www.functionelevoeding.be/vragen_antwoorden_3.htm)

[http://www.cholesterolmanifest.be/Generic/Document/28514181812156\\_Manifeste\\_NL\\_NET.pdf](http://www.cholesterolmanifest.be/Generic/Document/28514181812156_Manifeste_NL_NET.pdf)

<http://hbo-kennisbank.uvt.nl/cgi/hu/show.cgi?fid=6220>

# Obesitas : huidige farmacologische en chirurgische behandeling

*Professor André Scheen, hoogleraar aan de Universiteit van Luik, Diensthoofd Diabetologie, Voeding en Metabole Ziekten, Vakgroep Geneeskunde, CHU Sart Tilman, 8-4000 Luik, België - Fax : +32 (0)4 366 70 68 - Tel : +32 (0)4 366 72 38 - E-mail : [andre.scheen@chu.ulg.ac.be](mailto:andre.scheen@chu.ulg.ac.be).  
Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 24-26*

**Overgewicht en obesitas treffen een toenemend percentage van de bevolking. Obesitas gaat gepaard met aanzienlijke comorbiditeit. Abdominale obesitas in het bijzonder wordt vaak in verband gebracht met wat doorgaans het metabool syndroom wordt genoemd en met type 2-diabetes, leidend tot een verhoogd cardiovasculair risico. Men kan obesitas dus als een chronische ziekte beschouwen, die in dat geval als dusdanig behandeld moet worden.**



Prof. A. Scheen ►

De inspanningen moeten ook op de preventie worden toegespitst, vooral bij jongere mensen, uiteraard door voorrang te geven aan de hygiëne- en dieetmaatregelen. Een verandering van het voedingsgedrag op lange termijn (veeleer dan een 'dieet', dat per definitie altijd tijdelijk is) en regelmatige lichaamsbeweging vormen de basis van de behandeling van de obese persoon. In geval van mislukking, en na een zorgvuldige evaluatie van de baten/risicoverhouding, kan het beroep op een farmacologische benadering of, in enkele goed geselecteerde gevallen, op bariatrische chirurgie overwogen worden.

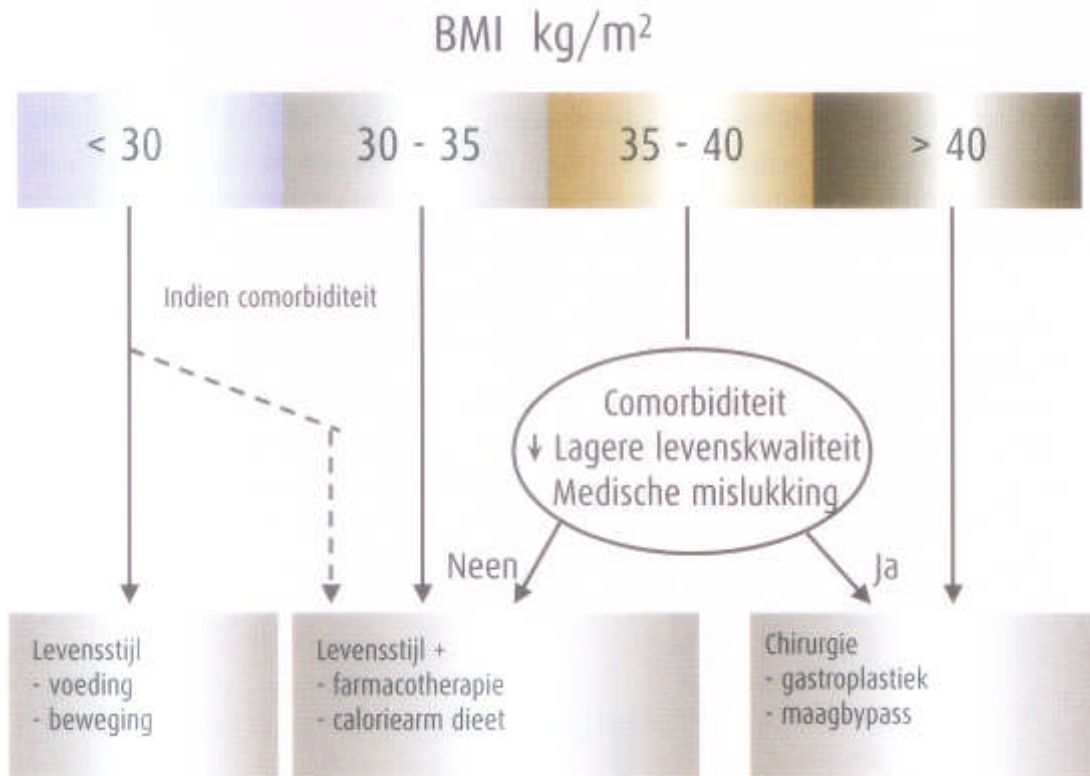
## Geneesmiddelen

De zogenaamde anti-obesitasgeneesmiddelen hebben heel wat tegenslagen gekend sinds de farmaceutische industrie ze probeert te ontwikkelen. Vele zijn van de markt gehaald omwille van hun beperkte doeltreffendheid op lange termijn en vooral omwille van het mogelijk optreden van soms ernstige neveneffecten. Momenteel hebben drie farmaceutische specialiteiten de indicatie 'obesitas' : orlistat, sibutramine en rimonabant (\*). Zij mogen slechts voorgeschreven worden bij personen met een body mass index (BMI) van  $> 27 \text{ kg/m}^2$  (figuur 1).

Bovendien is de aanwezigheid van comorbiditeit (type 2-diabetes, dyslipidemie) vereist om rimonabant voor te schrijven. Geen enkel van deze drie geneesmiddelen wordt momenteel in België terugbetaald. Elk geneesmiddel werkt volgens een specifiek mechanisme. Orlistat onderdrukt de gastro-intestinale lipasen en oefent dus een intestinale en niet-systemische werking uit. Sibutramine remt de heropname van serotonine en noradrenaline op centraal niveau. Rimonabant ten slotte is een selectieve antagonist van de aanwezige endocannabinoïde CB1-receptoren in het centrale zenuwstelsel maar ook in een reeks perifere organen, onder meer het vetweefsel, de lever en het maag-darmkanaal.

De globale doeltreffendheid op gewichtsverlies lijkt ongeveer identiek met de 3 geneesmiddelen, maar men beschikt niet over grootschalige rechtstreekse vergelijkende studies. In de gecontroleerde klinische studies bedraagt het gewichtsverlies op 1 jaar gemiddeld 3 tot 5 kg vergeleken met placebo, met een verdubbeling tot verviervoudiging van het percentage patiënten dat erin slaagt om een verlies van 5 of 10 kg te handhaven. Er bestaan op gewichtsniveau goede en slechte responders met de 3 geneesmiddelen. Elk geneesmiddel heeft gunstige gevolgen die verder reiken dan (en niet verklaard kunnen worden door) het gewichtsverlies : daling van de LDL-

cholesterol met orlistat, stijging van de HDL-cholesterol met sibutramine, vermindering van de insulineresistentie en HbA1c (bij type 2-diabetes) en stijging van de HDL-cholesterol en van adiponectine met rimonabant. De ongewenste effecten variëren volgens de werkzame stof en zijn toe te schrijven aan het werkingsmechanisme : spijsverteringsstoornissen met orlistat, stijging van de hartfrequentie en soms van de bloeddruk met sibutramine en psychologische stoornissen (angst en depressieve stemming) met rimonabant.



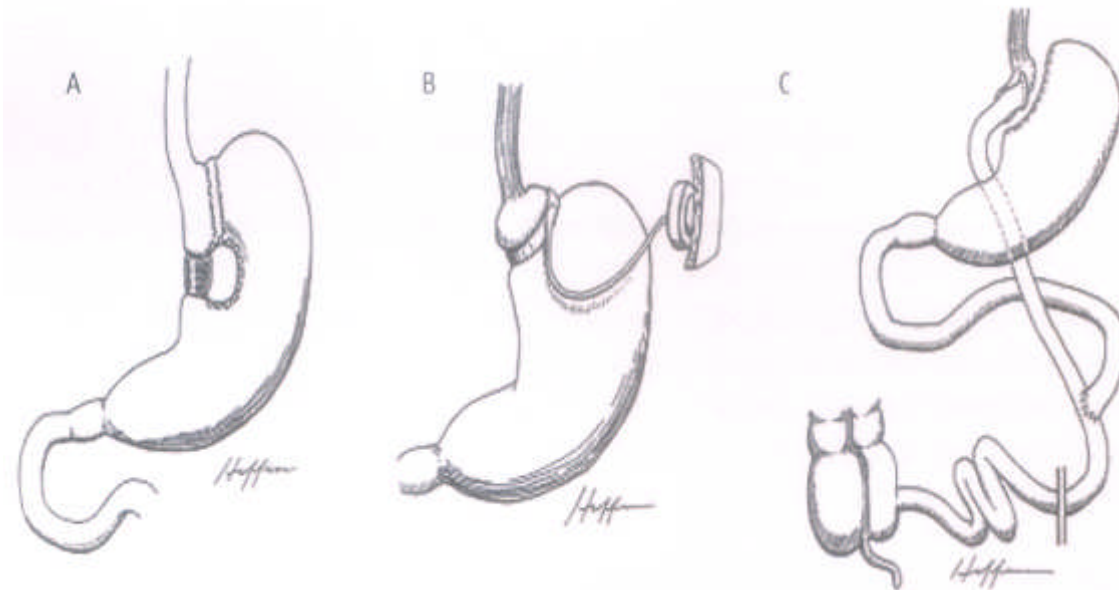
**Figuur 1. Plaats van geneesmiddelen en chirurgie in de aanpak van een obese patiënt afhankelijk van de BMI en de aanwezigheid van comorbiditeit.**

Rekening houdend met de uiteenlopende fysiologische mechanismen van de voedselcontrole zal het waarschijnlijk moeilijk zijn om een geneesmiddel te vinden dat systematisch en zonder neveneffecten aanzienlijk gewichtsverlies uitlokt. Momenteel bestaat er geen studie die het belang van een geneesmiddelen- associatie onderbouwt, ook al lijkt dit a priori aantrekkelijk. De research zou zich waarschijnlijk beter toespitsen op geneesmiddelen die veeleer het 'adipeus lijden' behandelen dan wel de eigenlijke obesitas, op de ontwikkeling van geneesmiddelen met een uitstekend veiligheids- en tolerantieprofiel (ook op lange termijn) en op de vroegtijdige opsporing van de patiënten die goed op de overwogen farmacologische behandeling zouden reageren. En omdat obesitas in de meeste gevallen een chronische aandoening is, moet de farmacologische behandeling waarschijnlijk op lange termijn beschouwd worden.

## **Bariatrische chirurgie**

Twee grote benaderingen kunnen worden toegepast. Er zijn de zuivere maagrestrictiemethoden (aangepaste verticale gastroplastiek of aanpasbare maagring) en de derivatietechnieken (met jeuno-ileale bypass als meest toegepaste techniek). Hierdoor vertraagt en beperkt het contact van de voedselbolus met de verteringsenzymen en wordt een zekere mate van malabsorptie uitgelokt (figuur 2). Beide technieken kunnen voortaan, in de meeste gevallen, via laparoscopische weg worden

uitgevoerd, wat de duur van de ziekenhuisopname beperkt, het postoperatieve comfort van de patiënt verbetert en het risico van wandcomplicaties verlaagt. Deze gemakkelijke benadering mag echter het beroep op de chirurgie niet tot een banale zaak herleiden, zoals dat soms het geval is. Elke techniek biedt voor- en nadelen (tabel 1). Enkele recente studies schuiven echter naar voren dat de derivatietechnieken nuttiger zijn bij de type 2- diabetespatiënt, dankzij specifieke endocriene en metabole gevolgen die voortvloeien uit de `kortsluiting' van de proximale darm (verhoogde productie van GLP-1 of glucagon-like peptide-1 leidend tot verbeterde insulinesecretie).



**Figuur 2. Schema met de drie meest gebruikte technieken in de bariatrische heelkunde : (A) : aangepaste verticale gastroplastiek ; (B) : aanpasbare maagband ; (C) : maagbypass.**

**Tabel 1: Vergelijking van de twee meest gebruikte chirurgische technieken bij de behandeling van obesitas, gastroplastiek en de maagbypass**

Gastroplastiek (aanpasbare ring)	Maagderivatie (maagbypass)
Louter maagbeperking	Maagbeperking + malabsorptie + specifiek hormonaal effect (GLP-1)
Behoud van spijsverteringsstelsel Gemakkelijk omkeerbaar indien noodzakelijk Gemakkelijk laparoscopisch	Bypass hoger spijsverteringsstelsel Niet volkomen omkeerbaar Moeilijker laparoscopisch
Beperkter gewichtsverlies Risico van opnieuw verzwaren Effecten evenredig met vermagering	Groter gewichtsverlies Minder risico van opnieuw verzwaren Bijkomende metabole effecten
Therapietrouw noodzakelijk Stoornissen hoger spijsverteringsstelsel Gewoonlijk geen tekorten	Minder dieetbelasting Zelden stoornissen lager spijsverteringsstelsel Frequente voedingstekorten

Men mag niet vergeten dat bariatrische chirurgie rechtstreekse risico's inhoudt. Enerzijds zijn er de risico's die bij obese patiënten kenmerkend zijn voor elke perioperatieve periode (zoals longembolie) en anderzijds de risico's verbonden aan de chirurgische procedure zelf. De vroegtijdige of late chirurgische complicaties van gastroplastiek zijn frequent (20% of meer) en worden in de hand gewerkt door de niet-naleving van de voedingsinstructies. Op lange termijn kunnen tekorten optreden, vooral na maagderivatie of bij patiënten die na gastroplastiek herhaaldelijk braken.

Obesitaschirurgie mag slechts overwogen worden in de gevallen van obesitas die niet reageren op de conventionele behandelingen en die het risico van aanzienlijke complicaties inhouden, die niet met de medische behandeling bedwongen kunnen worden. De BMI moet hoger zijn dan 40 kg/m<sup>2</sup> of 35 kg/m<sup>2</sup> bij complicaties of comorbiditeit die de functionele of levensprognose bedreigen (figuur 1).

De preoperatieve beoordeling moet door een multidisciplinair team gebeuren om de indicaties beter te omschrijven en vooral om de psychologische of organische contra-indicaties op te sporen. De ervaren chirurg moet omringd zijn door een team dat opgeleid is om dit soort patiënten op te vangen. Langdurig medisch en dieettoezicht na de heelkundige ingreep is absoluut noodzakelijk om de slaagkans te verhogen en de eventuele ongewenste bijwerkingen van deze procedure op te sporen. Uit de beschikbare klinische resultaten over doeltreffendheid en veiligheid op korte en lange termijn blijkt dat gastroplastiek door aanpasbare maagringen, die tot voor kort in Europa de ruime meerderheid uitmaakte, steeds meer verdrongen wordt door derivatietechnieken, hoofdzakelijk de maagbypass.

## Conclusies

Geneesmiddelen of bariatrische chirurgie kunnen helpen of soms een oplossing bieden in geval van obesitas die niet reageert op hygiëne- en dieetmaatregelen. Hoe aanzienlijker de aanwezige of verwachte complicaties van obesitas, hoe meer voordeel de patiënt mag verwachten van een drastische aanpak en hoe meer de arts naar uitzonderlijke oplossingen moet grijpen, desnoods door enkele berekende risico's te nemen. Geneesmiddelen zijn vooral nuttig in geval van matige tot ernstige obesitas terwijl chirurgie momenteel best bestemd blijft voor zware tot extreme obesitas. Terwijl geneesmiddelen over het algemeen slechts een beperkt gewichtsverlies opleveren, kan de vermagering na chirurgie spectaculair zijn. Het is belangrijk om te onderstrepen dat deze behandelingen in een multidisciplinaire benadering moeten worden voorgeschreven. Tot slot werden deze behandelingsmogelijkheden nauwelijks bestudeerd bij adolescenten. Men kan ze momenteel dus enkel bij volwassenen overwegen, uitzonderingen daargelaten.

(\*) Rimonabant werd in november 2008 van de markt gehaald omwille van het optreden van weliswaar uitzonderlijke maar toch soms ernstige depressieve stoornissen, die de toekomst van het geneesmiddel op het vlak van baten/risicoverhouding in het gedrang brachten.

# **ADVANCE bewijst dat een intensieve glykemiecontrole op basis van Uni Diamicron impact heeft op ernstige complicaties.**

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 27-28*

**ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Uni Diamicron Controlled Evaluation) is een studie die volgens een factoriële opzet de afzonderlijke en gezamenlijke effecten moet beoordelen van een betere controle van de bloeddruk en een intensieve glykemiecontrole op het optreden van ernstige complicaties bij patiënten met type 2 diabetes.**

De resultaten van het effect van een klassiek antihypertensivum waarbij een diureticum en een ACE-remmer worden gecombineerd, in dit geval indapamide en perindopril (Pretera / BiPreterax), werden gepresenteerd tijdens het congres in 2007 van de Europese vereniging voor Cardiologie en zijn gepubliceerd in The Lancet (Lancet. 2007; 370: 829-40). De resultaten over de glykemiecontrole zijn tijdens een sessie van 2 uur gepresenteerd op de jaarlijkse bijeenkomst van de American Diabetes Association, die van 6 tot 10 juni 2008 in San Francisco plaatsvond, en zijn terzelfdertijd gepubliceerd in The New England Journal of Medicine (N Engl J Med. 2008 ; 358 : 2560-72).

## **Twee glykemische behandelingsstrategieën**

In totaal zijn 11.140 patiënten met type 2 diabetes gerekruteerd in 215 centra, verdeeld over 20 landen, en dan gerandomiseerd:

- ⇒ hetzij in de groep die een intensieve behandeling kreeg op basis van gliclazide met gewijzigde vrijstelling (Uni Diamicron) in een progressief toenemende dosering en aangevuld met andere klassen orale antidiabetica (metformine, glitazones, acarbose) en insuline, om een HbA1c-gehalte 6,5 % te bereiken;
- ⇒ hetzij in de groep die een conventionele antidiabetesbehandeling kreeg naar keuze van de behandelende arts (de enige beperking was het gebruik van Uni Diamicron als hypoglykemiërende sulfamide) en conform de geldende richtlijnen.

De gemiddelde opvolgperiode bedroeg 5 jaar met een zeer goede protocoladherentie, omdat immers meer dan 85% van de patiënten die oorspronkelijk tot de studie werden toegelaten, tijdens het laatste onderzoek kon worden geëvalueerd.

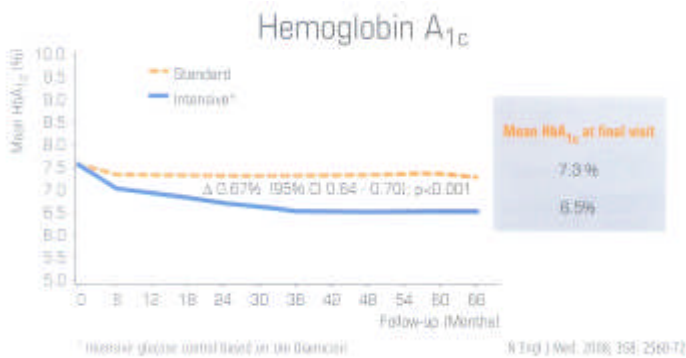
Het primaire eindpunt was de invloed van de twee behandelingsstrategieën op het optreden van micro- en macrovasculaire events.

## **Betere controle van de diabetes- patiënt**

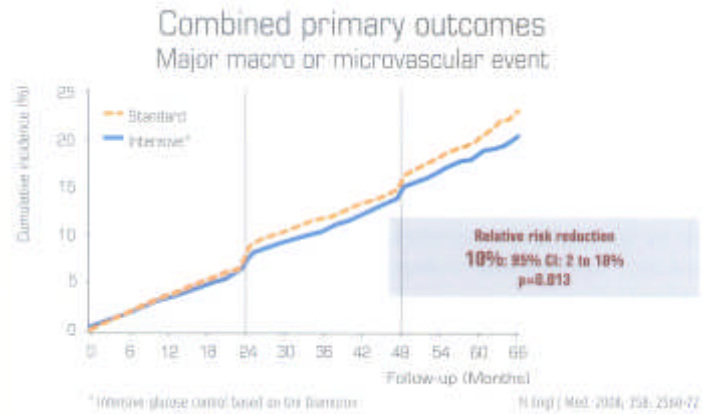
De intensieve benadering op basis van Uni Diamicron blijkt zijn vruchten af te werpen omdat de toestand van de diabetespatiënt hiermee immers beter onder controle kan worden gehouden. Het gemiddelde HbA1c-gehalte, dat aanvankelijk gemiddeld 7,5% bedroeg, neemt geleidelijk af tot 6,5 % in de intensieve behandelingsgroep die Uni Diamicron gebruikt (deze doelstelling wordt bereikt rond het 3<sup>de</sup> jaar en houdt tot het 5<sup>de</sup> jaar aan), terwijl dit gehalte slechts tot 7,3% daalt in de groep die de conventionele behandeling krijgt. (figuur 1)

# Voordeel bij intensieve controle

De verbeterde glykemiecontrole in de intensieve behandelingsgroep op basis van Uni Diamicon gaat gepaard met een significante afname van 10% van de incidentie van micro- en macrovasculaire events van het samengestelde primaire eindpunt, waaronder ernstige microvasculaire events (ontstaan of verergering van nefropathie of retinopathie) en ernstige macrovasculaire events (overlijden door cardiovasculaire oorzaak, niet-dodelijke infarcten of CVAs) vallen. (figuur 2)

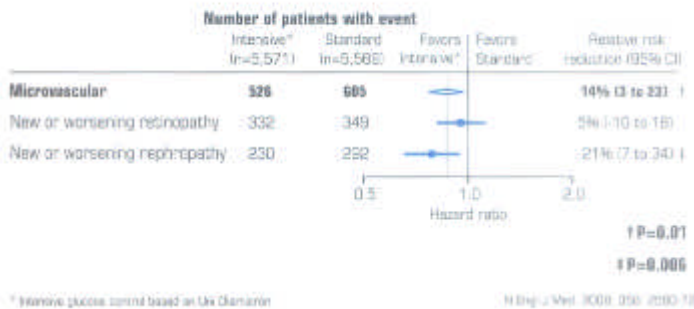


Figuur 1.



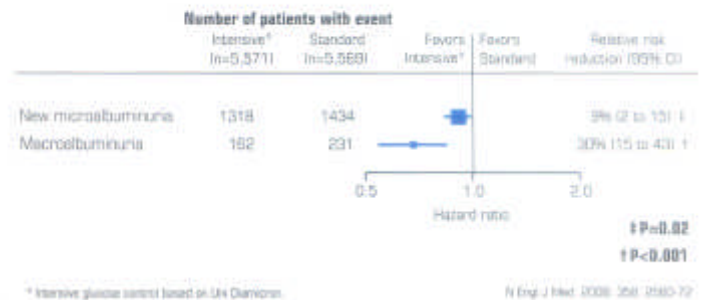
Figuur 2.

## Major microvascular events



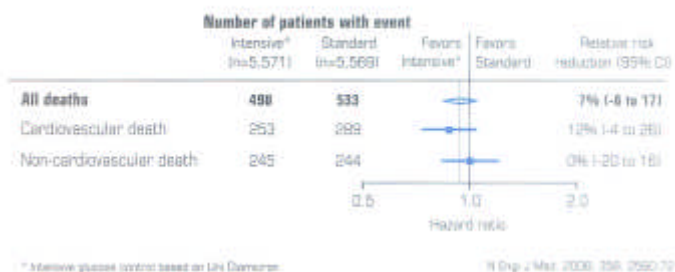
Figuur 3.

## Albuminuria



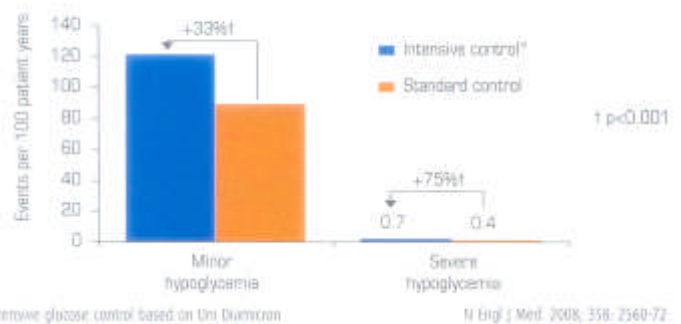
Figuur 4.

## Death



Figuur 5.

## Rates of hypoglycemia Minor and severe



Figuur 6.

De analyses van de subgroepen laten zien dat dit voordeel betrekking heeft op alle deelnemende patiënten, zonder negatieve correlatie naar leeftijd, geslacht, aanvankelijke bloeddruk of HbA1c-waarde.

## Netto voordeel op renaal gebied

Dit algemene voordeel wordt verkregen dankzij een significante afname van 14 0/0 van microvasculaire events, die zich hoofdzakelijk verklaart door een afname van 21 % van het optreden of verergeren van nefropathie. (figuur 3)

Vermeld dient te worden dat de incidentie van macroproteïnurie, een bevestigde merker voor verhoogd cardiovasculair risico, met 30 % daalt. (figuur 4)

Wat de macrovasculaire events betreft, bestaat er een positieve tendens - hoewel statistisch niet-significant - naar een afname van het risico op overlijden door cardiovasculaire oorzaak (-12 0/). (figuur 5)

## Goede gebruiksveiligheid

Deze voordelen van de intensieve behandeling op basis van Uni Diamicon worden verkregen zonder noemenswaardige bijkomende bijwerkingen in vergelijking met de conventionele behandeling. De incidentie van hypoglykemie (< 50 mg/dl) is wel hoger, maar het betrof vooral matige hypoglykemieën (malaise die de patiënt zelf kon behandelen). De ernstige vormen (tijdelijke hersendisfunctie zonder mogelijkheid van zelfbehandeling) bleven weinig voorkomen (0,7 episodes versus 0,4 per 100 patiënten/jaar in de standaardgroep). (figuur 6) Ter vergelijking : in ADVANCE was de incidentie van ernstige hypoglykemie 3 keer lager dan in de UKPDS-studie.

In ADVANCE zijn één overlijdensgeval en één episode resulterend in blijvende handicap gerapporteerd in de standaardgroep versus één episode resulterend in blijvende handicap in de intensieve groep. Over het algemeen zijn meer dan 1 op de 2 diabetespatiënten gespaard gebleven van een matige of ernstige hypoglykemie.

Verder dient de opzienbarende gewichtsstabiliteit te worden vermeld die in de intensieve behandeling op basis van Uni Diamicon werd vastgesteld. Na een opvolgperiode van 5 jaar was het gewichtsverschil tussen de twee behandelingsgroepen 750 gram.

### Referentie :

The ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med. 2008 ; 358(124): 2560-72.

Redactie gerealiseerd door Dr. Philippe Mauclet en Dr. Jean- Claude Lemaire. Goedkeuring medische informatie :31/t0/2008.

### Alles welbeschouwd

- ⇒ De intensieve behandeling op basis van Uni Diamicon is doeltreffend en veilig.
- ⇒ Het is mogelijk om een gemiddeld HbA1C-gehalte 5\_ 6,5 % te bereiken, de aanbevolen waarde in Europese richtlijnen.
- ⇒ Dankzij het bereiken van dit nieuwe niveau, kunnen nog grotere voordelen worden behaald dan die aangetoond in de UKPDS-studie doordat het risico op ernstige micro- en macrovasculaire events met nog eens 10 % wordt verlaagd.
- ⇒ Er is in het bijzonder een daling van 21 % van het risico op ontstaan of verergeren van nefropathie en een afname van 30 % van het risico op macroproteihurie gerapporteerd, die bevestigde merkers zijn voor een verhoogd cardiovasculair risico.
- ⇒ Er bestaat tevens een tendens naar een lagere cardiovasculaire mortaliteit, wat des te meer pleit voor een multifactoriële benadering van type 2 diabetes.

# Beter voorkomen dan genezen : multifactoriële aanpak van diabetes mellitus

Prof. Dr. Christophe De Block, Endocrinologie-Diabetologie, UZA & UA.

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 30-33*

**Diabetes mellitus neemt epidemische proporties aan, met een prevalentie van 7,9 % in België anno 2008, wat zal toenemen tot 9,7 % in 2025 volgens voorspellingen van de WHO Atlas of Diabetes. Heden zijn er in België circa 400 000 mensen waarbij diabetes gediagnosticeerd werd, maar er wordt geschat dat er minstens evenveel mensen diabetes hebben zonder dat ze het weten. Dit vormt een uitdaging voor de gezondheidszorg. Meer aandacht dient te gaan naar vroegtijdige diagnose van chronische ziekten en naar preventieve strategieën.**



Prof. Chr. De Block ►

Type 2 diabetes blijft vaak jaren onopgemerkt omdat er weinig of geen symptomen zijn. De diagnose wordt vaak gesteld bij preventief (arbeids)onderzoek, bij een toevallige bloedname, of wanneer een patiënt gehospitaliseerd wordt tengevolge van klachten van micro- of macrovasculaire complicaties (bvb een acuut myocardinfarct). Zo vertonen 50% van alle type 2 diabetesen reeds chronische verwickelingen bij diagnose van diabetes. Vroegtijdige diagnose en adequate metabole controle zijn nodig. Reeds in stadia die overte diabetes voorafgaan zoals impaired glucose tolerance (IGT) of impaired fasting glucose (glykemie 100 mg/dl nuchter) blijkt er een verhoogd risico op vasculaire complicaties (figuur 1). Hier is dus duidelijk een taak voor de huisarts weggelegd.

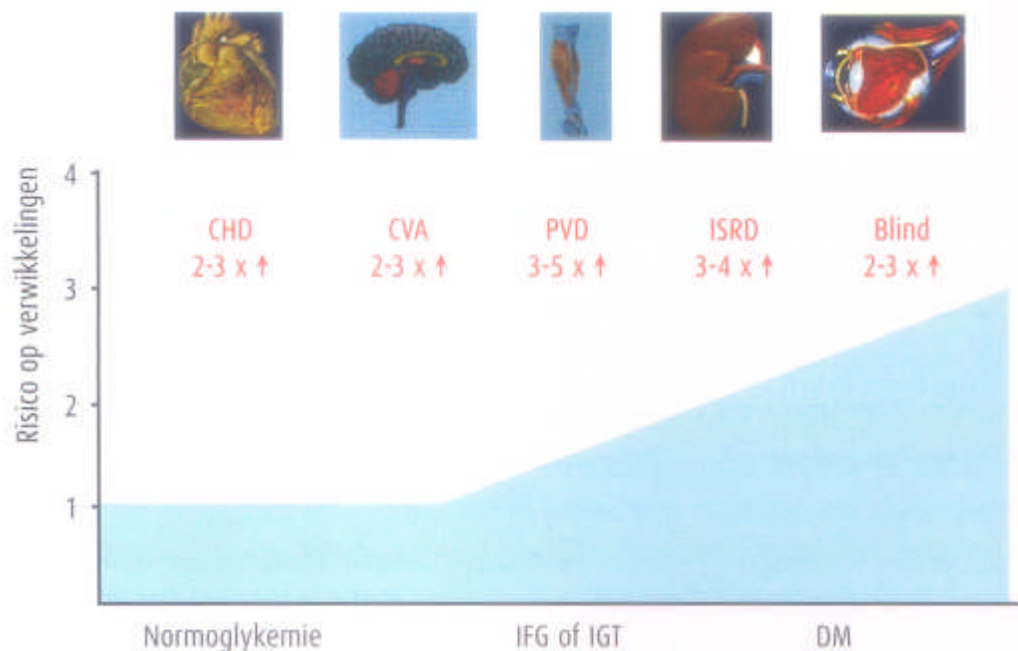
Langdurige hyperglykemie is de belangrijkste oorzakelijke factor voor de ontwikkeling van microvasculaire complicaties (nefro-, retino- en neuropathie). Naast hyperglykemie spelen arteriële hypertensie, hyperlipidemie, abdominale obesitas, sedentaire levensstijl en roken een belangrijke rol in de pathogenese van complicaties. Dit zijn allen modifieerbare causale factoren. Leeftijd en diabetes- duur, en mogelijke ook genetische factoren, zijn niet-modifieerbare risicofactoren op het ontwikkelen van diabetes- verwickelingen.

Stricte glykemiecontrole speelt een belangrijke rol in de preventie van ontwikkeling van complicaties, voornamelijk microvasculaire complicaties. Dit wordt duidelijk geïllustreerd aan de hand van de DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) bij type 1 diabetes, en de UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) bij type 2 diabetes. Beide studies toonden een verband aan tussen het geglyceerd hemoglobine (HbA1c) en de incidentie van microvasculaire complicaties.

In de DCCT-studie werden 1441 type 1 diabetespatiënten gedurende 9 jaar opgevolgd. De resultaten hiervan tonen dat met een intensieve insulinebehandeling het risico op het ontwikkelen van retinopathie met 76 % en progressie van reeds bestaande retinopathie met 54 % verminderde. Ook het risico op microalbuminurie, wijzend op beginnende diabetische nefropathie, daalde met 39 % en de aantasting van het zenuwstelsel nam af met 60 %. Echter, de keerzijde van die intensieve behandeling was dat er meer hypo's voorkwamen. Het verband tussen HbA1c en chronische complicaties is ook bevestigd in een Europese studie (EURODIAB: IDDM Complications Study) waarbij 3250 type 1 patiënten gevolgd werden.

De UKPDS studie volgde gedurende 20 jaar (van '77 tot '97) 5012 type 2 diabetespatiënten.

## Risico op macro- en microvasculaire verwickelingen in verschillende categoriën van glucosetolerantie



Figuur 1.

### UKDPS - Glykemiecontrole legacy effect van vroege glykemiecontrole

Na een mediane follow-up van 8,5 jaar na de studie

Gecombineerde eindpunten		1997	2007
Elk diabetesgerelateerd eindpunt	RRR: P :	12% 0,029	9% 0,040
Microvasculaire aandoening	RRR : P :	25 Wo 0,0099	24 Wo 0,001
Myocardinfarct	RRR: P :	16% 0,052	15% 0,014
Sterfte door elke oorzaak	RRR : P :	6 % 0,44	13 % 0,007

Holman RR et al.; NEJM 2008

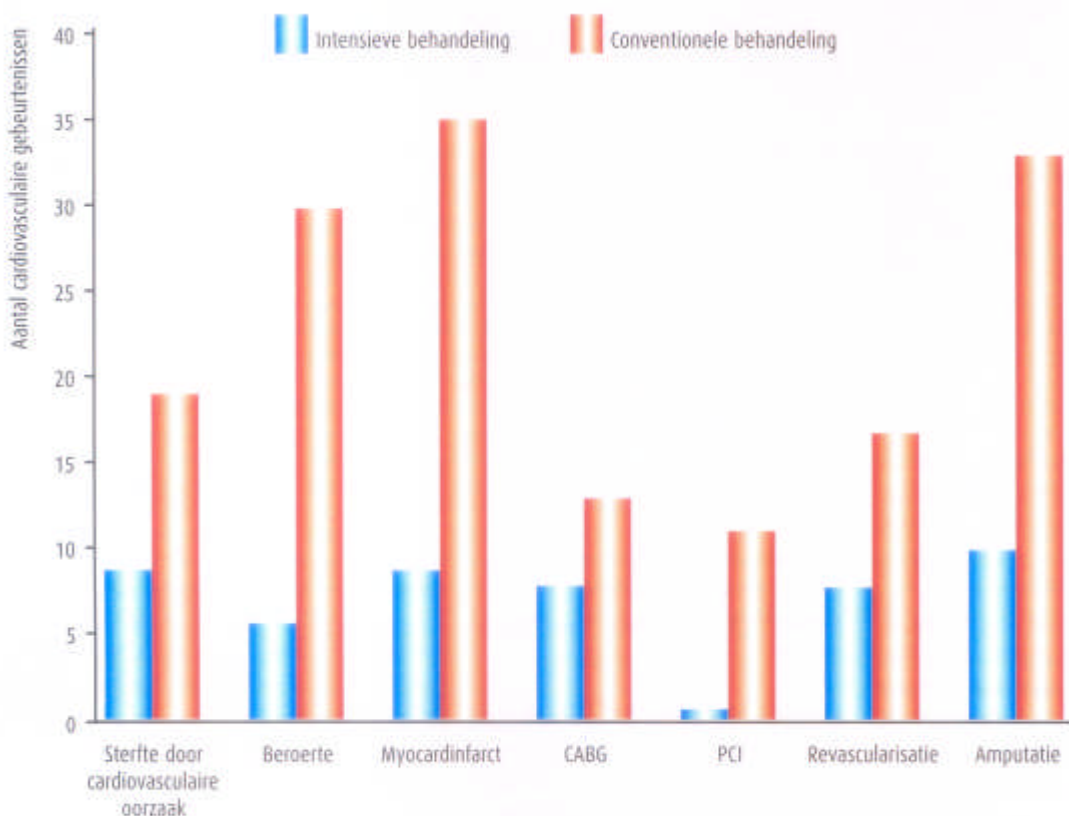
Hier stelde men vast dat wanneer het HbA1c daalde van 7,9 % naar 7,0 % dat de kans op microvasculaire complicaties met 25 % daalde. Bij een dergelijke verbetering van het HbA1c daalde ook de kans op hartinfarct met 16 %, wat net niet statistisch, maar wel klinisch significant was. Opvallend in deze studie was het belang van de bloeddruk. Een bloeddruk 135/85 mmHg vermindert de kans op progressie van retinopathie met 34 % en het risico op hartfalen met 56 %, de mortaliteit met 15 % en het risico op hartinfarct met 11%.

Het effect van goede glykemiecontrole op macrovasculaire complicaties werd vastgesteld bij langdurige opvolging van de DCCT studiegroep in de EDIC studie (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), en recent ook in de UKPDS studie, waarbij de patiënten post-interventie nog eens 10 jaar lang geobserveerd werden. Hieruit blijkt duidelijk dat goede glykemiecontrole vanaf het moment van diagnose gunstige laattijdige effecten heeft.

Het risico op eender welk diabetes-gerelateerd eindpunt (een gecombineerd eindpunt van plotse dood, sterfte t.g.v. hyper- of hypoglykemie, myocardinfarct, angina, hartfalen, CVA, niertalen, amputatie, retinale fotocoagulatie, blindheid, of cataract extractie) daalde met 9%. Het relatief risico op micro- vasculaire complicaties verminderde met 24%, dat op myocardinfarct met 15 % en all-cause mortaliteit met 13%. Significante cijfers.

### Streefdoelen voor diabetes

- ⇒ HbA1c  $\leq$  6,5-7% bij type 1 DM en  $\leq$  6,5 % bij type 2 DM
- ⇒ Glykemie:
  - ✓ Preprandiaal 90-130 mg/dl
  - ✓ Postprandiaal  $<$  180 mg/dl
- ⇒ Bloeddruk  $\leq$  130 mmHg systolische en  $\leq$  80 mmHg diastolisch
- ⇒ Lipiden:
  - ✓ LDL-cholesterol  $\leq$  100 mg/dl, en  $\leq$  70 mg/dl bij diabetici met cardiovasculaire voorgeschiedenis
  - ✓ Triglyceriden  $\leq$  150 mg/dl
  - ✓ HDL-cholesterol  $\geq$  40 mg/dl bij de man en  $\geq$  50 mg/dl bij de vrouw
- ⇒ BMI  $\leq$  25 kg/m<sup>2</sup>
- ⇒ Middellomtrek  $\leq$  94 cm bij de man en  $\leq$  80 cm bij de vrouw
- ⇒ Rookstop
- ⇒ 30 min per dag aërobe oefeningen



Gaede P et al. N Engl J Med 2008

Figuur 2.

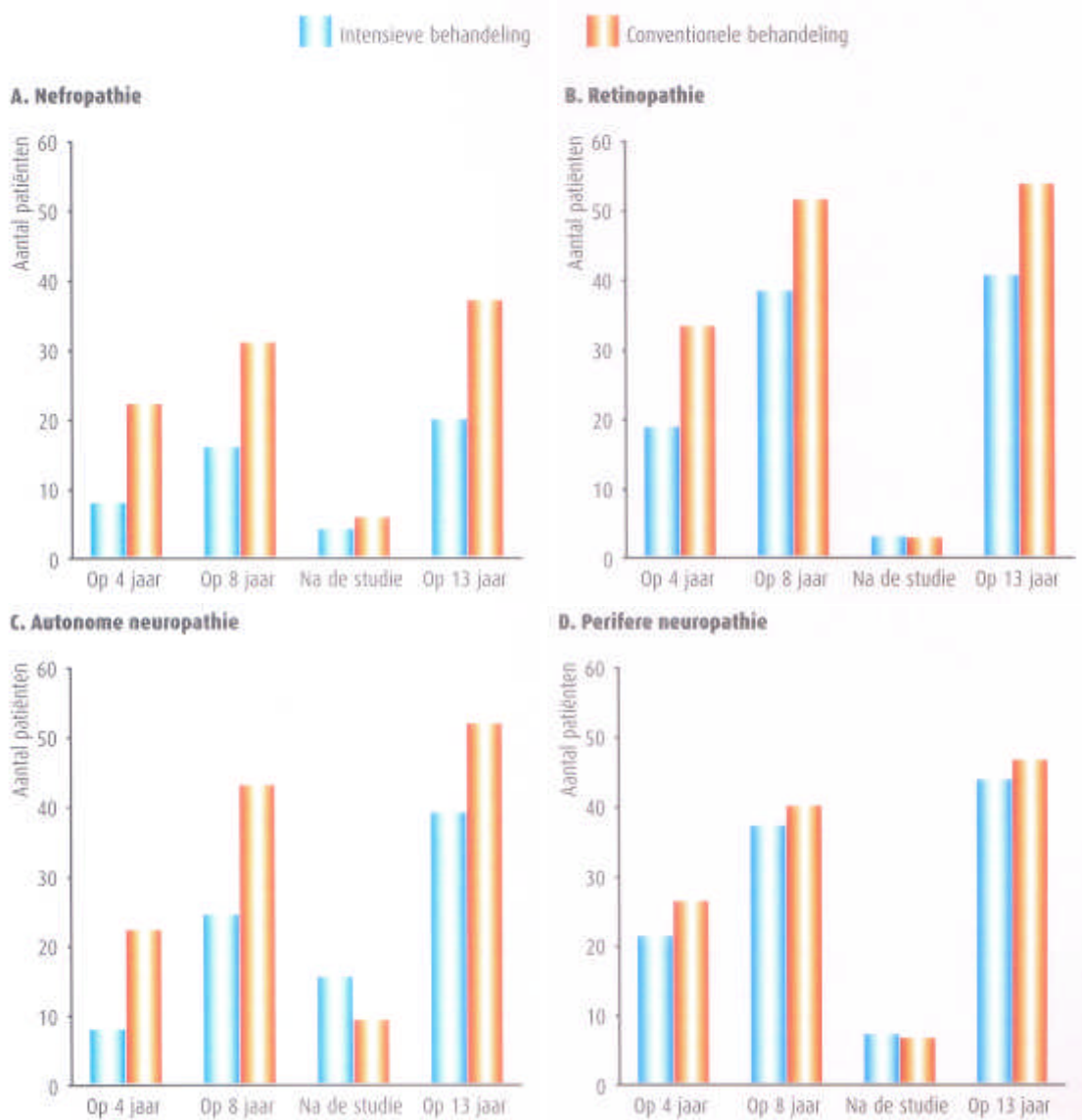
Ter preventie van chronische verwickelingen dienen verschillende therapiedoelen nagestreefd te worden.

Het nastreven van verschillende doeleinden biedt maximale bescherming tegen diabetescomplicaties, zoals blijkt uit de Steno- 2 studie. Hierbij werden patiënten met type 2 diabetes en micro-

albuminurie geïncludeerd. Klassieke behandeling werd vergeleken met multifactoriële interventie, met aanpassing van levensstijl, zo strict mogelijke glykemiecontrole (doel : HbA1c < 6,5 %), stricte controle van bloeddruk (doel < 130/80 mmHg) en lipiden (doel : cholesterol < 175 mg/dl en triglyceriden < 150 mg/dl), en systematisch gebruik van aspirine. Na 8 jaar zag men reducties van 50 tot 60 % in micro- en macrovasculaire complicaties.

Figuur 2 geeft het risico op macrovasculaire complicaties weer, en figuur 3 de kans op microvasculaire verwickelingen.

De boodschap die we hieruit moeten onthouden is dat vroegtijdige opsporing van diabetes, en vroegtijdige adequate behandeling van glykemie en bloeddruk, maar ook van andere risicofactoren zoals hyperlipidemie, obesitas, roken, een zeer belangrijke rol spelen in het vermijden van chronische complicaties. Qualitätsverbetering en -controle wordt reeds toegepast door middel van de diabetesconventie en IKED (Initiatief voor kwaliteitsbevordering en epidemiologie bij diabetes).



Gaede P et al. N ENGL J Med 2008

Figuur 3.

Een goede samenwerking tussen huisarts en specialist, en een coöperatieve patiënt staan hierbij centraal. Pas dan is de patiënt optimaal gewapend in de strijd tegen complicaties. Het is immers beter te voorkomen dan te genezen.

# (Sub)klinische schildklierdisfunctie en het cardiovasculaire systeem

*Dr. B. Velkeniers, Dienst Interne geneeskunde- endocrinologie, UZ Brussel, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel*

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 35-38*

**Klinische hyper- en hypothyroïdie werden geassocieerd met een toegenomen cardiovasculair risico. Vandaag, is het klinisch beeld van het 'myxoedeemhart' in hypothyroïdie en 'hoog hartdebiet' hart- falen in hyperthyroïdie achterhaald, daar hyper- en hypothyroïdie vroegtijdig worden gedetecteerd, vaak in het subklinisch stadium.**

**Subklinische schildklieraandoeningen (definitie: afwijkend TSH, normale perifere schildklierhormoon- waarden) zijn frequent en kunnen evolueren naar klinische disfunctie. De potentiële geassocieerde cardiovasculaire risico's van deze afwijkingen kunnen een belangrijke overweging zijn in de beslissing tot behandeling.**



Prof. B. Velkeniers

Veranderingen in schildklier- hormoonstatus beïnvloeden hartfunctie via verschillende mechanismen :

- 1) directe effecten van T3 op cardiale myocyten (genomische en niet genomische);
- 2) veranderingen in de gevoeligheid van het sympathoadrenale systeem en
- 3) effecten op de systeem vasculaire weerstand.

T3 heeft inotrope, chronotrope en lusitrope effecten. Cardiovasculaire symptomen zijn dan ook frequent bij hyperthyroïdie : sinusale tachycardie, verhoogde incidentie van atriale fibrillatie (AF), verminderde inspanningstolerantie en hartdecompensatie vooral bij ouderen en in aanwezigheid van onderliggende cardiomyopathie. Klinisch is de meest prevalentie afwijking de atriale fibrillatie (AF) met een verhoogd risico op thromboembolie. Dit risico bestaat al bij een geïsoleerd laag TSH (< 0.1 mU/l). Subklinische hypothyroïdie werd geassocieerd met een versnelde atherosclerose. Behandeling van subklinische hypothyroïdie verbetert cardiovasculaire risicofactoren, maar het effect op cardiovasculaire mortaliteit blijft controversieel.

## **Effecten van schildklierhormonen op hart en bloedvaten.**

Het hartritme, het hartdebiet en de systeem vasculaire weerstand worden beïnvloed door schildklierhormonen.

T3 verhoogt rechtstreeks de hartcontractiliteit en vermindert de systeem vasculaire weerstand door een dilatatie van de perifere arteriolen. Schildklierhormonen verhogen de O<sub>2</sub> behoefte, het metabolisme en dus ook onrechtstreeks het hartdebiet <sup>1</sup>.

Schildklierhormonen doen het circulerend bloedvolume toenemen : door een daling van de perifere vasculaire weerstand vermindert de effectieve arteriële vulling, met een toename van het renfine angiotensine aldosterone systeem. Dit leidt tot zoutreabsorptie en een toename van het plasmavolume. Zij stimuleren tevens de erythropoëtinesecretie. Het gecombineerd effect van beiden verhoogt het bloedvolume en de preload, die het hartdebiet verhoogt.

Schildklierhormonen hebben ook rechtstreekse effecten op het hart ; op de cardiale contractiliteit en het hartritme. De cardiale myocyten beschikken in hun celmembraan over een specifiek

transporterproteïne voor T3. Eens in de myocyt, bindt T3 met nucleaire receptoren (TR) die op hun beurt binden aan de schildklierhormoongevoelige elementen van de doelwitgenen in de myocyt en die betrokken zijn bij hartcontractiliteit .

T3 beïnvloedt de hartcontractiliteit, met zowel een effect op de systolische contractie als de diastolische relaxatie. De processen die betrekking hebben op contractie noemt men 'inotrope effecten' en mechanismen met betrekking tot relaxatie 'lusitrope effecten'. T3 verkort de diastolische relaxatie m.a.w. het hyperthyroïd hart zal ontspannen met grotere snelheid (lusitrope activiteit), daar waar de diastole verlengd is in hypothyroïdie.

Andere T3 gevoelige genen zijn de 2 myosine zware ketens ( $\alpha$  en  $\beta$ ). Hyperthyroïdie verhoogt de totale proteïnesynthese in cardiale myocyten, wat een zekere graad van cardiale hypertrofie induceert die bijdraagt tot de contractiele status van het hart. Deze T3 geïnduceerde hypertrofie is omkeerbaar na het bereiken van euthyroïdie.

De precieze mechanismen die aan de basis liggen van effecten van schildklierhormonen op de elektrische activiteit van het hart werden nog onvolledig ontrafeld. Talrijke membraan- gebonden ionentransporters, zoals de  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase,  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{++}$  uitwisselaar en  $\text{K}^+$  kanalen worden gereguleerd op transcriptioneel en posttranscriptioneel niveau door schildklierhormonen.

Effecten op het hartritme zijn in verband te brengen met een toename van de ionenflux in de sinoatriale knoop.

Zowel effect op het hartritme als op contractiliteit is ook het gevolg van niet genomische effecten op cardiale hartspiercellen. T3 wijzigt zeer snel de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  en calciumkanalen ter hoogte van het hart en veranderingen van intracellulair Na en Ca verhogen inotropie en chronotropie. Tenslotte zijn er wisselwerkingen tussen het sympathico-adrenaal systeem en de schildklier. Hypersympathicotonie en hyperthyroïdie worden gekenmerkt door gelijkaardige cardiale symptomen, nl. tachycardie en toegenomen cardiale contractiliteit. Nochtans hebben talrijke studies aangetoond dat plasma en urinaire catecholamines normaal of zelfs verlaagd zijn bij hyperthyroïdie. Deze bevindingen hebben geleid tot de hypothese dat de schildklierstatus de gevoeligheid van het sympathico-adrenaal systeem beïnvloedt. Een toename van  $\beta$ -adrenerge receptoren ter hoogte van het hart werd genoteerd.

De schildklier wijzigt de bloeddruk vooral door effecten op het perifere vasculaire bed en hartcontractiliteit. Hyperthyroïdie heeft slechts beperkte effecten op de gemiddelde bloeddruk. Een toename van de systolische bloeddruk, ten gevolge van een toename van het slagvolume, is inderdaad vaak vergezeld van een afname van de diastolische bloeddruk ten gevolge van perifere vasodilatatie. Renine, angiotensine en aldosterone hebben slechts een geringe bijdrage in het bloeddrukeffect van schildklierhormonen.

Omgekeerd is bij hypothyroïdie de diastolische bloeddruk toegenomen (toename van de perifere systeemweerstand). Ook deze situatie is omkeerbaar na behandeling met T4.

Schildklierhormonen hebben chronotrope, inotrope en lusitrope effecten op het hart. Daarbij zijn er onrechtstreekse effecten op het perifere vasculak bed, die het hartdebiet kunnen beïnvloeden.

## **(Sub)hyperthyroïdie en het cardiovasculaire systeem**

De voornaamste cardiale manifestaties van hyperthyroïdie zijn het gevolg van de chronotrope effecten, nl. sinustachycardie, atriale fibrillatie en verkorte PR interval.

Vanuit klinisch standpunt is de atriale fibrillatie de meest frequente aritmie bij hyperthyroïdie. Vijf tot 15 % van de hyperthyroïde patiënten ontwikkelen een atriale fibrillatie, de incidentie neemt toe met de leeftijd, zelfs in afwezigheid van onderliggende hartaandoeningen <sup>2</sup>. De aanbeveling voor screening van hyperthyroïdie bij atriale fibrillatie is opgenomen in de richtlijnen van de American College of Cardiology en American Heart Association (ACC - AHA) task force. De prevalentie van laag TSH in nieuw gediagnosticeerd atriale fibrillatie varieert van 1 % tot 13 % <sup>3</sup>.

Ook patiënten met subklinische hyperthyroïdie (laag TSH en normale vrije schildklierhormonen) hebben een verhoogd risico op atriale fibrillatie. Dit werd in 4 onafhankelijke studies aangetoond. <sup>4, 5, 6, 7</sup>.

Na correctie voor leeftijd, andere risicofactoren, met inbegrip van hypertensie, linker ventrikelhypertrofie of onderliggende cardiomyopathie, is het RR 3x hoger voor atriale fibrillatie in patiënten met subklinische hyperthyroïdie, vergeleken bij patiënten met normaal serum TSH.

In een recente meta-analyse van alle tot nog toe gepubliceerde cohortenstudies (7 studies) hebben wij een verhoogde globale mortaliteit aangetoond in associatie met subklinische hyperthyroïdie. <sup>8</sup> Dit risico verhoogde met de leeftijd van de diagnostiek hoofdzakelijk bij mannelijke patiënten. Het risico op sterfte was dus groter in oudere patiënten (> 60 jaar), verhoogt significant 2 jaar na de diagnose en persisteert over een periode van 10 jaar <sup>8</sup>.

Verhoogde mortaliteit kan resulteren uit geassocieerde cardiovasculaire risicofactoren. Subklinische hyperthyroïdie verhoogt de incidentie van atriale fibrillatie ( zie supra) en induceert een toestand van hypercoagulatie.

Hyperthyroïdie is een risicofactor voor linker ventrikelhypertrofie. Kleine dwarsdoorsnedenstudies hebben een toegenomen hartmassa aangetoond bij patiënten met subklinische hyperthyroïdie. Linker ventrikelhypertrofie is een gekende risicofactor voor ischemisch hartlijden, cerebrovasculaire accidenten (CVA), hartdecompensatie, ventriculaire aritmie en plotse dood. Diastolische disfunctie in rust en systolische disfunctie bij inspanning werden gerapporteerd in subklinische hyperthyroïdie <sup>9</sup>.

Er zijn weinig gecontroleerde studies die het effect van de behandeling op morbiditeit en mortaliteit evalueerden bij subklinische hyperthyroïdie. De studies zijn klein en niet placebo gecontroleerd. Een verbetering van de systolische tijdsintervallen en de linker ventrikel hypertrofie werden genoteerd na aanpassing van de LT<sub>4</sub> dosis bij exogene subklinische hyperthyroïdie. Ook in patiënten met endogene subklinische hyperthyroïdie werd na therapie met I<sub>131</sub> of antithyroïdea een verbetering aangetoond van 24u hartritme, atriale ES en linker ventrikelmassa. Er dient hier opgemerkt dat in de patiëntenpopulatie met subklinische hyperthyroïdie,  $\beta$ -receptorblokkers de chronotrope effecten antagoniseren en ook de ventrikelhypertrofie. Deze effecten zijn klinisch relevant voor deze patiënten die behandeld worden voor schildkliercarcinoom (suppressie van het TSH) en nopen tot het voorzichtig gebruik van schildklierhormoonsuppressietherapie, zoals aangewend bij schildkliernodules.

## **(Sub)hypothyroïdie b)hypothyroïdie en cardiovasculaire (CV) morbiditeit en mortaliteit**

Klinische hypothyroïdie verhoogt het cardiovasculair risico door een versneld proces van atherogenese.

De Rotterdam studie was de eerste om een verband te leggen tussen subklinische hypothyroïdie en groter cardiovasculair risico<sup>10</sup>. In hun cross-sectionele analyse van 1149 vrouwelijke patiënten ouder dan 55 jaar hadden patiënten met subklinische hypothyroïdie (10,8 % van de cohorte) een grotere prevalentie van aortaatherosclerose (OR 1,7 (CI 1,1-2,6)) en myocardinfarct (OR 1,3-4). Deze odds wijzigen zich niet, na correctie voor andere geassocieerde risicofactoren (BMI, laag HDL-cholesterol, hoog LDL-cholesterol, BD, rookgewoonten). Deze associatie was iets sterker bij vrouwen met subklinische hypothyroïdie en schildklierantilichamen (TPO-Ab) (odds ratio 1,9 (CI 1,1-3,6)). Vrouwen met schildklierantilichamen zonder schildklierdysfunctie hadden een vergelijkbare prevalentie van ischemische cardiomyopathie als euthyroïde vrouwen zonder antilichamen. Dit zou er op wijzen dat vooral de schildklierafwijking eerder dan de immuundisfunctie aan de basis ligt van deze associatie.

Imaizumi bevestigde deze resultaten : in een cohorte van 2856 personen (gemiddelde leeftijd 58,5 jaar) werden 257 patiënten geïdentificeerd met subklinische hypothyroïdie (TSH > 5 mU/l) en 2294 met euthyroïdie (TSH 0,6-5 mU/l).

Cross-sectioneel bij de start van de studie was subklinische hypothyroïdie geassocieerd met ischemisch hartlijden onafhankelijk van de leeftijd, systolische bloeddruk, BMI, cholesterol, roken, gestegen sedimentatie of aanwezigheid van diabetes. OR 2,5 (CI 1,1-5,4) bij mannen, maar niet bij vrouwen<sup>11</sup>.

Er werd geen invloed van de aanwezigheid van schildklier autoantilichamen op deze associatie aangetoond.

Deze bevindingen dienen echter afgewogen te worden tegenover de negatieve resultaten van de studie van Leiden.

Het ging om een hoog bejaarde populatie en een prospectieve cohortenstudie van 85-jarigen in Leiden, Nederland<sup>12</sup>. De prevalentie van subklinische hypothyroïdie was 12%. Na 4 jaar follow-up werd de subklinische hypothyroïdie geassocieerd met een lagere mortaliteit en in het bijzonder cardiovasculaire mortaliteit vergeleken met de euthyroïde individuen. Deze mortaliteit was lager voor zowel vrouwen als mannen en dit ondanks gestegen cholesterolwaarden. In de studie van Leiden was gestegen TSH ook geen risicofactor voor cognitieve deterioratie.

#### HYPERTHYROÏDIE IS EEN RISICOFACOR VOOR LINKER VENTRIKELHYPERTROFIE.

Subklinische hypothyroïdie op oudere leeftijd geeft dus eerder een overlevingsvoordeel, wat mogelijk in verband te brengen is met het lager metabolisme. Deze gegevens kunnen niet onmiddellijk geëxtrapoleerd worden naar de jongere bevolking of de bevolking van middelbare leeftijd. Inderdaad hebben twee recente meta-analysen aangetoond dat het risico op myocardischemie bij subklinische hypothyroïdie sterk afhankelijk is van leeftijd van diagnose<sup>13, 14</sup>. In beide studies was het risico hoger in de jongere leeftijdscategorie (lager dan 65 jaar). De resultaten worden vermoedelijk beïnvloedt door de inclusie van de al eerder vermelde Leiden studie. In de Busselton prospectieve cohorten- studie was dit risico beperkt tot deze patiënten met TSH > 10 mU/l.

In onze meta-analyse van alle tot nog toe gepubliceerde cohorten studies was subklinische hypothyroïdie een risicofactor voor totale mortaliteit enkel in de cohorten met comorbiditeit : patiënten met geassocieerde hartafwijkingen, patiënten in de herstelfase van CVA en heupfracturen en patiënten met diabetes mellitus<sup>8</sup>.

In subklinische hypothyroïdie hebben placebo-gecontroleerde studies met LT<sub>4</sub> een gunstig effect aangetoond op cardiovasculaire surrogaatpunten, in het bijzonder op cholesterol, endotheliale disfunctie en intima dikte <sup>15</sup>. We hebben echter nood aan prospectieve interventiestudies om het effect van de T<sub>4</sub> therapie op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in te schatten. Hypofibrinolyse, hypercoagulatie, endotheliale disfunctie en dyslipidemie zijn de rationale voor een gestegen cardiovasculair risico bij deze patiënten, maar voor zover er geen gecontroleerde prospectieve interventiestudies bestaan, blijft het nut van de therapie bij subklinische hypothyroïdie niet kwantificeerbaar.

## Besluit

Schildklierhormonen hebben belangrijke cardiovasculaire effecten.

Subklinische schildklierdisfunctie is een frequente bevinding. In de eerste plaats zal deze afwijking bevestigd worden door een controlebloedafname, daar de afwijking voorbijgaand kan zijn <sup>16</sup>. De beslissing tot therapie wordt individueel bepaald en vandaag beschikken we niet over hoge evidentie in het voordeel van behandeling op harde cardiovasculaire eindpunten. Indien cardiovasculaire eindpunten worden beschouwd kan men stellen dat subklinische hyperthyroïdie een risicofactor is bij oudere patiënten. Behandeling met I<sub>131</sub> is in deze leeftijdsgroep de voorkeurs-therapie, eventueel na behandeling met antithyroïda.

Subklinische hypothyroïdie verhoogt het cardiovasculaire risico voor de leeftijd van 65 jaar en zeker indien andere cardiovasculaire risicofactoren aanwezig zijn. Boven de leeftijd van 85 jaar is de afwijking eerder protectief en verkiezen we een expectatieve houding. Indien behandeling wordt ingesteld dient het TSH zich te situeren binnen de normale grenzen (tussen 1 en 2 mU/l). Oversubstitutie met T<sub>4</sub> (onderdrukt TSH) moet worden vermeden.

## Referenties :

1. Kahaly G1 and Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr. Rev.* 2005, 26 : 704728.
2. Forfar 1C, Miller MC and Toft AD. Occult thyrotoxicosis : a correctable cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1979, 44 : 9-12.
3. Falk RM. Atrial fibrillation. *N Eng 1 Med.* 2001, 344 (14) : 1067-1078.
4. Tenerz A, Forberg R, Iansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis ? *J Intern Med.* 1990, 228 (3) : 229-233.
5. Sawin CT, Geiler A, Wolf PA, Belanger AI, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EI, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994, 331 (19) : 1249-1252.
6. Auer J, Schneiber P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001, 142 (5) : 838-842.
7. Gammage MD, Parle 1V, Holder RL, Roberts LM, Hobbs FD, Wilson S, Sheppard MC, Franklyn JA. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2007, 167 (9) : 928-934.
8. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality : an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2008, 159 (3) : 329-341.
9. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Am Intern Med.* 2002, 137 (11) : 904-914.
10. Hak AE, Pols HAP, Visser T1, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical Hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : the Rotterdam study. *Annals of Internal Medicine.* 2000, 132 (4) : 270-278.
11. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, USA T, Ashizawa k, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89 (7) : 33653370.
12. Gussekloo 1, van Exel E, de Craen A1M, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RGJ. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004, 292 (21) : 25912599.
13. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo 1, Cornuz 1, Rodondi N. Meta-analysis : subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008, 148 (11) : 832-845.
14. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver111, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 (8) : 2998-3007.
15. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine.* 2004, 24 (1) : 1-13.
16. Meyerovitch 1, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Bat- lat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community : five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007, 167 (14) : 15331538.

# De belangrijkste hypofysetumoren : diagnose en behandeling

*Prof. Dr. Dominique Maiter, Dienst endocrinologie en voeding, UCL, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 1200 Brussel.*

*Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 39-43*

**Wij geven hierna een overzicht van de voornaamste symptomen en klinische tekenen die de mogelijke aanwezigheid van een hypofyseadenoom moeten oproepen. De prevalentie ervan in de algemene bevolking is immers 3 tot 5 maal hoger dan vroeger werd gedacht. De vier voornaamste types zijn het prolactinoom, het adenoom met groeihormoon verantwoordelijk voor acromegalie, het adenoom met ACTH dat de ziekte van Cushing veroorzaakt en de heterogene groep van de klinisch niet- functionele (macro)adenomen. Wij bespreken verder de moderne diagnostische en therapeutische hulpmiddelen die vandaag voor deze verschillende types goedaardige tumoren worden toegepast.**



Prof. D. Mortier

Hypofyseadenomen, al dan niet met klinische symptomen, blijven dikwijls miskend en worden ondanks de vooruitgang in de klinische biologie en de beeldvorming laattijdig gediagnosticeerd. De voornaamste types en hun relatieve frequentie worden in tabel 1 vermeld.

Wij bespreken hier enkel de diagnose en de behandeling van de vier voornaamste types : het prolactinoom, het adenoom met groeihormoon (GH) verantwoordelijk voor acromegalie, het adenoom met corticotrofine (ACTH) dat de ziekte van Cushing veroorzaakt en de heterogene groep van de zogenaamde 'niet-functionele' adenomen.

Een Belgische studie, uitgevoerd in 2005 in de provincie Luik <sup>1</sup>, heeft in een populatie van ongeveer 72 000 personen 68 patiënten met een hypofyseadenoom geïdentificeerd. Dit komt neer op een prevalentie van ongeveer één geval op 1000, dus 3,5 tot 5 maal meer dan wat eerder gerapporteerd werd. Onder hen waren er 66% patiënten met een prolactinoom, 13 % met acromegalie en 6% met de ziekte van Cushing. Het is dus belangrijk dat alle artsen, ongeacht hun specialisme, vandaag bijzondere aandacht zouden besteden aan een mogelijke vroege diagnose van deze tumoren, om een aangepaste behandeling mogelijk te maken.

## **Prolactinomen**

Prolactinomen vertegenwoordigen ongeveer 50% van de klinisch symptomatische hypofyseadenomen. Bij de vrouw is de diagnose ervan doorgaans gemakkelijk te stellen. Immers, hyperprolactinemie leidt vaak en snel (in dan 90 % van de gevallen) tot cyclusstoornissen (oligo- en amenorroe). Spontane of uitgelokte galactorroe is in 50% van de gevallen aanwezig. Hyperprolactinemie is ook dikwijls een oorzaak van infertiliteit, libidodaling en stoornissen in de seksuele relaties <sup>2</sup>. Bij de man gebeurt de diagnose doorgaans later. Het prolactinoom uit zich in de helft van de gevallen door endocriene symptomen verbonden aan secundair hypogonadisme (verminderde libido, impotentie, infertiliteit, gynaecomastie) en in de andere helft van de gevallen door compressiesymptomen verbonden aan de aanwezigheid van een aanzienlijke massa op de sella turcica (hoofdpijn, visusstoornissen, hypopituitarisme). De tumoren zijn bij de man dikwijls meer volumineus, agressiever en reageren doorgaans minder goed op de medische behandeling <sup>3</sup>. De diagnose is

moeilijker te stellen bij oudere patiënten want ze wordt gehinderd door enkele al bestaande symptomen die aan de leeftijd worden toegeschreven (hoofdpijn, confusie, visusstoornissen...).

**Tabel 1: Type en relatieve frequentie van de voornaamste hypofyseadenomen**

♦ Lactotrope adenomen (PRL) of prolactinomen	40-50 0/0
♦ Niet-functionerende (niet-secreterende) adenomen ✓ Stille gonadotrope adenomen ✓ Zogenaamde 'null cell'-adenomen (immunonegatief) ✓ Andere stille adenomen (GH, ACTH...)	25-30 0/0
♦ GH-adenomen ✓ Louter somatotrope adenomen ✓ Mammo-somatotrope adenomen (dikwijls meer invasief)	10-15 0/
♦ Corticotrope adenomen (ACTH) → ziekte van Cushing	10 %
♦ Thyreotrope adenomen (TSH)	< 1 0/0
♦ Gemengde adenomen (GH + PRL, GH + TSH...)	2-3 0/0

Prolactinemie boven 150 ng/ml (normaal < 20 ng/ml) wijst doorgaans op een prolactinoom. Bij meer gematigde waarden (tussen 20 en 150 ng/ml) moeten eerst andere oorzaken van hyperprolactinemie worden uitgesloten <sup>2</sup>. De meest voorkomende zijn stress, zwangerschap, gebruik van geneesmiddelen (neuroleptica, antidepressiva, anti-emetica, oestrogenen...), ernstige hypothyroïdie en macroprolactinemie. Het gaat hier om een vorm van hyperprolactinemie als artefact verbonden aan de aanwezigheid van agglomeraten van verschillende prolactinemoleculen in de bloedsomloop, meestal gebonden door antilichamen van het IgG-type.

Het verschijnsel is frequent (10 tot 15 % van alle oorzaken van hyperprolactinemie in het labo) en meestal symptomvrij. Het laboratorium kan deze oorzaak uitsluiten door PEG-precipitatie en de bepaling van de prolactine in het supernatant ('recovery', moet hoger zijn dan 50%).

Magnetische kernspinresonantie (MRI) van de hypofyse blijft het eerstekeusonderzoek om een prolactineproducerend microadenoom (10 mm) aan te tonen (gevoeligheid 95%). Bij een macroprolactinoom leidt dit onderzoek tevens tot een precieze analyse van de mate van uitbreiding van de tumor en de verhoudingen tot de omliggende structuren (halsslagers, sinus cavernosus, chiasma opticum...).

De behandeling van het prolactinoom is dikwijls geïndiceerd omwille van de symptomen, fertiliteitsproblemen, risico van osteoporose verbonden aan hypogonadisme of progressie van de tumormassa. Ze is echter niet altijd noodzakelijk, onder meer bij de vrouw na de menopauze. De farmacologische behandeling met een dopaminerge agonist is momenteel de eerste keus <sup>2</sup> omdat ze de normalisatie van de prolactinespiegel mogelijk maakt en de omvang van de tumoren vermindert bij 90 % van de patiënten met een microadenoom en bij 70 tot 75 % van de patiënten met een macroprolactinoom. Momenteel gaat in België de voorkeur naar cabergoline (Sostilar<sup>®</sup>, gemiddeld 0,25 tot 0,50 mg, 2 maal per week) eerder dan naar bromocriptine. Het product wordt immers beter verdragen en is doeltreffender, onder meer bij resistente tumoren <sup>4</sup>. Onlangs werd de medische gemeenschap attent gemaakt op het risico van hartklepfibrose na de inname van dopaminerge agonisten afgeleid van moederkoorn, vooral in hoge dosis en gedurende lange tijd <sup>5</sup>. De eerste studies uitgevoerd bij prolactinomen zijn evenwel geruststellend, hoewel echocardiografisch toezicht bij deze patiënten voortaan aanbevolen is <sup>6</sup>. De transsfenoïdale neurochirurgische verwijdering van de tumor, eventueel endoscopisch of op geleide van neuronavigatie voor de grote tumoren, is een mogelijk alternatief bij microprolactinomen of niet-invasieve

macroprolactinomen (ongeveer 70 tot 80% genezing). De ingreep volstaat echter niet bij invasieve macroprolactinomen.

## Somatotrope adenomen of acromegalie

Acromegalie is in 99% van de gevallen verbonden aan een hypofysair adenoom met overmatige GH-secretie<sup>7</sup>. Voor een beter inzicht in de ziekte en haar behandeling werd in de jaren 2003-2004 een acromegalieregister (Acrobel) in België en Luxemburg opgericht<sup>8</sup>. Hieruit bleek dat de prevalentie van de (gediagnosticeerde) aandoening 60 gevallen per miljoen inwoners bedroeg. Dit cijfer is ongetwijfeld een onderschatting. Immers, hoewel de symptomen en klassieke tekenen van gevorderde acromegalie kenmerkend zijn (tabel 2), zijn zij ook erg verraderlijk en worden ze doorgaans door de patiënt en zijn omgeving niet opgemerkt. Dit verklaart de latentie van meerdere jaren voordat de diagnose wordt gesteld!

De biochemische diagnose berust hoofdzakelijk op de verhoogde spiegel van 'insulin-like Growth Factor I'(IGF-I) en op de afwezigheid van remming van het groeihormoon (GH) tot beneden de waarde van 1,0 pg/l na de inname van 75 g glucose (OGTT). Het aantonen van een tumor (microadenoom in 25 % van de gevallen, macroadenoom in 75 % van de gevallen) berust ook hier op de MRI. Voorts moet een volledige inventaris van de verschillende complicaties worden opgesteld, onder meer cardiovasculair (hypertensie, cardiomegalie), metabool (diabetes), osteoarticulair (carpale tunnel, artrose), en tumoraal, gezien het verhoogde risico van adenomateuze poliepen en van colorectale kanker, borstkanker en schildkliertumoren.

De behandeling is altijd geïndiceerd omdat, naast de hier vermelde complicaties, het mortaliteitsrisico met een factor 2 tot 3 verhoogd is. De huidige strategie wordt in figuur 1 uiteengezet. Het therapeutische doel is de normalisatie van de IGF-I waarden en de verlaging van de GH-spiegels tot minder dan 2 of zelfs 1 µg/l. De transsfenoïdale verwijdering van het adenoom is de voorkeursbehandeling maar kan slechts 50 % van de gevallen genezen zoals blijkt uit grote reeksen van geopereerde gevallen. Heel recentelijk werd aangetoond dat preoperatieve behandeling gedurende 6 maanden met een langwerkende somatostatine-analoog (Sandostatine LAR<sup>®</sup> 20 mg/4 weken) de chirurgische prognose verbetert bij macroadenomen<sup>9</sup>.

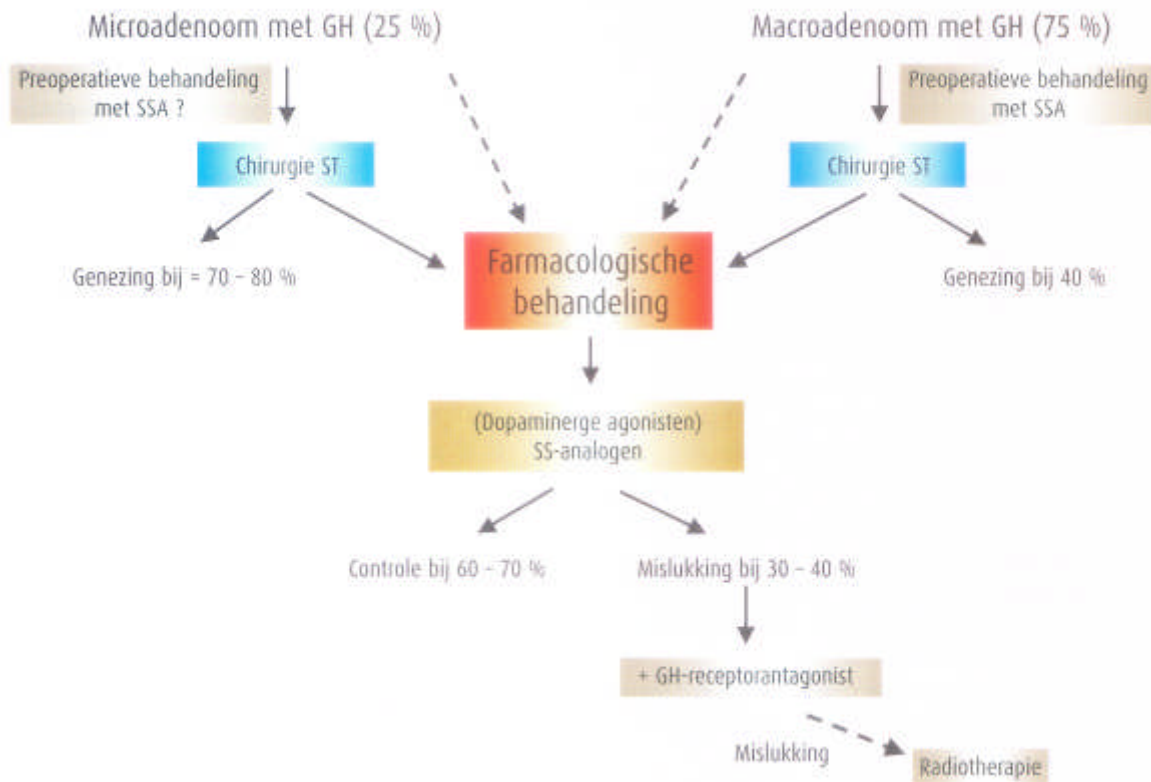
**Tabel 2; Voornaamste symptomen en klinische tekenen van acromegalie**

Verbreding van de extremiteiten – opgezwollen weke weefsels	100%
Overmatig zweten	75%
Cyclusstoornissen	70%
Hoofdpijn	65%
Gewrichtspijn (verdikking kraakbeen → artrose)	65%
Diffuus en nodulair struma	50%
Carpale tunnel – paresthesieën	45%
Libidodaling – erectiestoornissen	40%
Glucose-intolerantie of diabetes (10%)	40-50%
Hypertensie	35%
Visusstoornissen	15%
Cardiomyopathie (eerst hypertrofisch, vervolgens gedilateerd)	10%

Bij mislukking of contra-indicatie van de chirurgische behandeling is een medische behandeling geïndiceerd. De dopaminerge agonisten kunnen doeltreffend zijn in geval van gemengde tumor (GH + prolactine). De langwerkende somatostatine-analogen (Sandostatine LAR<sup>®</sup> Somatuline Autogel<sup>®</sup>) normaliseren de waarden van GH en IGF-I in ongeveer 60% van de gevallen. Zo nodig

kan men daar nog een behandeling aan toevoegen met een antagonist van de GHreceptor, pegvisomant (Somavert®) via subcutane injectie eenmaal per dag tot eenmaal per week. Dit leidt in nagenoeg alle gevallen tot controle en verbetering van de levenskwaliteit van de patiënt<sup>10, 11</sup>. Toezicht op de leverfunctie is echter noodzakelijk.

### Behandelingsalgoritme voor acromegalie in 2008



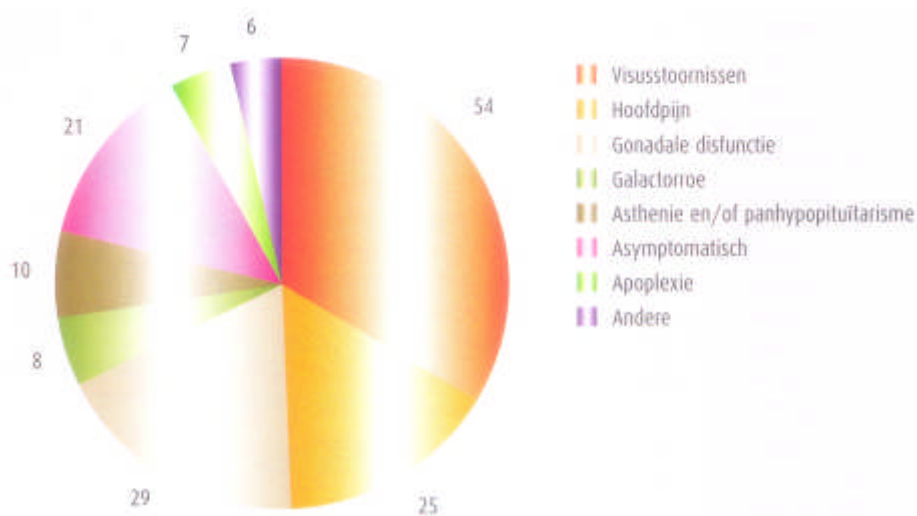
Figuur 1.

Tabel 3: Voornaamste symptomen en klinische tekenen van het cushing syndroom bij de volwassene

Algemeen	
✓ Gewichtstoename	85%
✓ Hypertensie	75%
✓ Hoofdpijn	70%
✓ Neuropsychiatrische stoornissen	85%
Abdominale vetophoping en moonface	80%
Huid	
✓ Grote huidstriemen (> 1 cm)	50%
✓ Huidatrofie, broze huid, bloeditstoringen	80%
✓ Hirsutisme	75%
✓ Acne	40%
✓ Schimmelinfecties	30%
Proximale spierzwakte	60%
Endocriene stoornissen	
✓ Axiale osteopenie	80%
✓ Oligo-/amenorroe, verminderde libido	70%
✓ Glucose-intolerantie, diabetes	75%

OPM. : de onderstreepte tekenen zijn de meest specifieke.

## Symptomen en klinische tekenen die geleid hebben tot de diagnose van niet-functioneel hypofysair microadenoom (reeks van 160 gevallen, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussel en Hôpital Kremlin-Bicêtre, Parijs)



Tot slot wordt radiotherapie van de hypofyse vandaag pas overwogen in geval van een agressieve tumor, die niet reageert op de farmacologische behandelingen.

## Ziekte van Cushing

De klinische kenmerken van hypercorticisme of ziekte van Cushing (tabel 3) zijn in principe evident, maar ook dikwijls verraderlijk en miskend. De meest frequente zijn abdominale obesitas, glucose-intolerantie, hypertensie en psychische stoornissen. Deze symptomen zijn jammer genoeg weinig specifiek. Andere tekenen zijn interessant want ze zijn redelijk typisch : gevoelige huid (dunne, perkamentachtige huid, dikwijls weinig behaard), 'spontane' bloedingstoringen, proximale spieratrofie, en opgezwollen gelaat (moonface). De vermoedelijke diagnose van het Cushing syndroom steunt op het klinisch onderzoek, een duidelijke verhoging van de 24-uurs cortisolurie, doorgaans hoger dan 100 µg, en de afwezigheid van cortisolremming beneden 140 nmol (5 µg/dl) na toediening van 1 mg dexamethason de avond ervoor <sup>12</sup>. Bij twijfel kan het nader onderzoek herhaald worden met weglating van elk geneesmiddel dat de totale cortisolspiegel verhoogt, onder meer de oestroprogestativa. De bevestiging van de diagnose vereist de uitvoering van de Liddle-test (4 x 0,5 mg dexamethason per dag gedurende 2 dagen).

De diagnose van de ziekte van Cushing, hypercorticisme verbonden aan een hypofyseadenoom met ACTH (70% van de oorzaken van het Cushing syndroom), berust op andere tests zoals de bepaling van het plasma-ACTH (normaal of hoog), de dexamethasonremmingstest in hoge dosis (4 x 2 mg/d gedurende 2 dagen) die leidt tot een verlaging met meer dan 50 % van plasmacortisol, de CRH-stimulatietest, evenals de beeldvorming van de hypofyse (microadenoom zichtbaar op MRI in ongeveer 80% van de gevallen). Geen enkele van deze tests is volmaakt (gevoeligheid en specificiteit 85 tot 95%). Bij twijfel moet men een beroep doen op veneuze katheterisatie van de sinus petrosi inferiores om het bewijs te leveren dat de hypersecretie van ACTH een hypofysaire oorzaak heeft alvorens de patiënt naar de neurochirurg door te verwijzen <sup>12</sup>.

Transsfenoïdale chirurgie is de eerstekeusbehandeling om genezing te bereiken. In geval van mislukking moet zij herhaald worden en eventueel met radiotherapie aangevuld, liefst stereotactisch (gamma-knif e, LINAC). Geneesmiddelen zoals ketoconazol of metyrapone zijn weinig doeltreffend

en niet vrij van toxische effecten. Tot slot is laparoscopische bilaterale radicale surrenalectomie een soms noodzakelijke radicale behandeling, maar een laatste reddingsmiddel gezien de relatief zware morbiditeit (totale en definitieve bijnierinsufficiëntie).

## Niet-functionele hypofyse- adenomen

Klinisch niet-functionele of niethormonenproducerende adenomen maken 25 tot 30% uit van de hypofyseadenomen. De benaming is overigens volkomen foutief omdat de meeste van die tumoren glycoproteïnehormonen of hormoonfragmenten synthetiseren en eventueel vrijstellen (LH, FSH, TSH). De klinische expressie ervan verloopt meestal verraderlijk. Op klinisch vlak gaat het bijna altijd om macroadenomen die compressiesymptomen veroorzaken (compressie van de opticusbanen, compressie van andere hoofdzenuwen in de sinus cavernosi, hoofdpijn, hypopituitarisme dat tot uiting komt als vermoeidheid, slechte algemene toestand, libidostoornissen, vermagering). De voornaamste alarmsymptomen die waargenomen werden in een reeks van 160 geopereerde gevallen zijn in figuur 2 weergegeven<sup>13</sup>. Bij oudere patiënten treden confusiestoornissen, hyponatriëmie en anemie bijzonder frequent op. In aanwezigheid van deze weinig specifieke symptomen moet men aan een hypofysetumor denken en een oftalmologisch onderzoek uitvoeren met bepaling van het gezichtsveld en een CTscan of een MRI die de omgeving van de sella turcica bestrijkt. Voorts wordt een volledig hormonaal onderzoek uitgevoerd, waaruit dikwijls een gedeeltelijke of volledige insufficiëntie zal blijken van de hypofysevoorkwab, die behandeld moet worden (schildklierhormonen, hydrocortison, geslachtshormonen en eventueel recombinant groeihormoon naargelang van de symptomen)<sup>14</sup>.

Transsfenoïdale chirurgie is de voorkeursbehandeling en dikwijls noodzakelijk omwille van het volume van de tumor. Zij is slechts in 40 % van de gevallen curatief. Radiotherapie ter aanvulling van de chirurgie is de tweedelijnsbehandeling. Zij wordt overwogen bij hoog en mogelijk erg schadelijk recidiefrisico. De doeltreffendheid van de farmacologische behandelingen (dopaminerge agonisten, somatostatine-analogen) werd niet bewezen.

### Referenties:

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirova M, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91 : 4769-75.
2. Casanueva FF, Molitch MA, Schlechte JA, Abs RA, Bonert Vet al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, 65 : 265-73.
3. Delgrange E, Trouillas J, Maiter D, Donckier J, Tourniaire J. Sex-related difference in the growth of prolactinomas : a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997,82 : 2102-2107
4. Verhelst J, Abs R, Maiter D, Van den Bruel A, Vandeweghe M et al Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia : a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84 : 2518-2522.
5. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tezei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007, 356 : 39-46.
6. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients : additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol.* 2008, 159 : 363-367.
7. Melmed S. Medical progress : Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006, 355 : 2558-2573.
8. Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Muermans K, Mockel Velkeniers B, Maiter D. Acrobel — the Belgian registry on acromegaly : a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subject. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157 : 1 — 12.
9. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T et al, for the POTA study group. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates : a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93 : 2984-2990.
10. Feenstra J, de Herder WW, ten Have SM, van den Beld AW, Feelders RA, Janssen JA, van der Lely AJ. Combined therapy with somatostatin analogues and weekly pegvisomant in active. *Lancet* 2005, 365 : 1644-1646.
11. Neggers SJ, van Aken MO, de Herder WW, Feelders RA, Janssen JA, Badia X, Webb SM, van der Lely AI Quality of life in acromegalic patients during long-term somatostatin analog treatment with and without pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008, 93 : 3853-9.
12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome : a consensus statement. *Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5593-5602.
13. Brochier S, Chanson Ph, Alexopoulou O, Maiter D. Facteurs prédictifs de recidive tumorale après intervention neurochirurgicale pour macroadénome hypophysaire non fonctionnel : une étude sur 142 patients. *Louv Med.* 2008, 127 : S26-S32.
14. Maiter D. Diagnostic et traitement de l'insuffisance hypophysaire chez le patient adulte. *Louv Med.* 2006, 125 : 567-75.

# Hirsutisme, het bijzondere geval van het polycysteus ovarium syndroom (PCOS)

Anne Caufriez, Faculteit Geneeskunde, Université Libre de Bruxelles. Originele tekst in het Frans.  
Nederlandse vertaling: Marian & Alain Thysebaert - De Coene.  
Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 45-47

Hirsutisme wordt gedefinieerd als het ontstaan en de ontwikkeling van overmatige beharing op plaatsen waarvan beharing kenmerkend is voor mannen, op androgeengevoelige plaatsen : gezicht, borst en/of buik. Haarfollikels ontstaan vanaf het foetale leven. Androgenen doen geen nieuwe haarfollikels ontstaan, maar pathologisch hoge spiegels lokken een verandering uit van het bestaande donshaar (vellushaar) tot ruwere, dikkere, langere, meer gepigmenteerde haren (terminaal haar), waarvan zij de groei stimuleren. Deze evolutie verloopt traag en is onomkeerbaar.



Dr. A. Caufriez

De invloed van de androgenen op de haarfollikels hangt af van de plaatselijke intracellulaire concentratie van dihydrotestosteron (DHT). Dit hormoon wordt onder invloed van 5 $\alpha$ -reductase gevormd uitgaande van circulerend testosteron. De mate van hirsutisme hangt niet alleen af van de androgeenproductie (onder meer testosteron) en de spiegel aan sex hormone-binding globulin (SHBG), dat het percentage biologisch actief vrij testosteron bepaalt. Ook het aantal haarfollikels en de enzymatische activiteit van 5 $\alpha$ -reductase, die aanzienlijke rasgebonden genetische variaties vertoont, spelen een rol. De score van Ferriman en Gallwey (waarvan er verschillende varianten bestaan) helpt de omvang van het hirsutisme (semi)kwantitatief bepalen (figuur 1).

Hyperandrogenisme kan behalve hirsutisme ook acne, seborroe, androgene alopecie, stoornissen van de ovulatie en de menstruatie, virilisatie en masculinisatie, (acanthosis nigricans) veroorzaken.

Dit artikel heeft overwegend betrekking op het polycysteus ovarium syndroom (PCOS), één van de hoofdoorzaken van hyperandrogenisme. Toch mag men niet vergeten dat hirsutisme in tal van andere aandoeningen kan optreden, onder meer kanker van de eierstokken en de bijnierschors, het syndroom van Cushing, acromegalie, hyperprolactinemie. In deze verschillende aandoeningen is hirsutisme slechts één van de talrijke symptomen van een complex ziektebeeld. Voorts is hirsutisme een hoofdsymptoom in de meeste laattijdige vormen van het adrenogenitaal syndroom. In dit syndroom veroorzaakt een aangeboren enzymdefect een totale of gedeeltelijke blokkering van één van de stappen van het biosynthese- proces in de bijnier. Dit leidt tot verlaging van de cortisolspiegel, een reactie met ACTH en een versterkte stimulatie van de bijnierschors, die op haar beurt leidt tot overmatige secretie van de steroïden die stroomopwaarts van de blokkering gesynthetiseerd worden, meestal androgenen. Het adrenogenitaal syndroom is een oorzaak van hirsutisme en virilisatie waarvan de frequentie dikwijls miskend wordt.

## Polycysteus ovarium syndroom (PCOS)

### *Etiopathogenese*

Zij is slecht gekend. Het gaat om een multifactorieel syndroom met een autosomaal dominante genetische component. In de meeste gevallen heeft hyperandrogenisme een ovariële oorsprong, maar een bijniercomponent is soms aanwezig. De primaire afwijking is mogelijk een stoornis van

de biosynthese van de androgenen ter hoogte van de eierstokken, de bijnierschors en/of hyperinsulinisme, die vermoedelijk een vicieuze cirkel inzet (figuur 2).

Men mag PCO en PCOS niet met elkaar verwarren. PCO (polycystic ovaries) stemt overeen met de aanwezigheid op de transvaginale echografie van follikels met een doorsnede < 10 mm en een ovarium- volume > 10 ml. Geïsoleerde PCO (zonder PCOS) is aanwezig bij 15-25 % van de schijnbaar normale vrouwen met regelmatige menstruatiecycli. Men vindt echter vaak een verhoogde vrije testosteronspiegel, verminderde SHBG en insulineresistentie terug. PCO heeft geen enkel klinisch gevolg, maar zou de meest verzwakte vorm van ovarieel hyperandrogenisme kunnen zijn en predisponeren tot de latere ontwikkeling van een PCOS. Jaarlijkse follow-up is dus aanbevolen.



Figuur 1.

Score volgens Ferriman en Gallwey (variant : 7 sites). Van boven naar beneden : bovenlip ; wangen en kin ; borst ; bovenrug ; lenden ; bovenbuik ; onderbuik. Dijen en armen komen niet in aanmerking want niet werkelijk specifiek voor hyperandrogenisme. Voor elke plaats varieert de score van 0 (geen beharing) tot 4 (uitgesproken mannelijke beharing). De totaalscore wordt verkregen door de optelling van de scores op elke plaats. Totaalscore 4 : normaal; > 8 : hirsutisme ; tussenin : twijfelachtig. Deze variant neemt niet de beharing ter hoogte van de ledematen in aanmerking omdat deze vooral van genetische factoren afhangt en niet noodzakelijk het teken is van de aanwezigheid van hyperandrogenisme. Men mag niet vergeten dat deze indeling bij blanke vrouwen werd opgesteld.

Er heerst geen consensus over de definitie van PCOS. In 2006 heeft de Androgen Excess Society de volgende definitie geformuleerd:

**hyperandrogenisme** (hirsutisme en/of verhoogde vrije testosteron- spiegel)

**+ oligo-anovulatie en/of PCO op de echografie**

**+ uitsluiting van andere aandoeningen**, zoals het syndroom van Cushing en het adrenogenitaal syndroom.

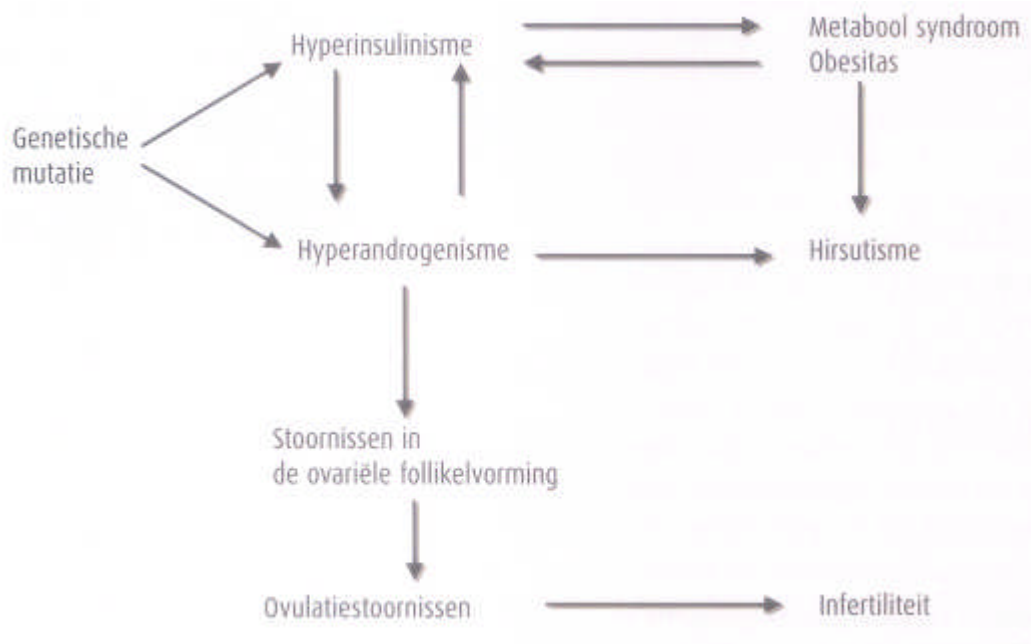
Hoewel deze definitie enkel de afwijkingen van de ovariumfunctie opneemt, wordt PCOS in werkelijkheid door een hele waaier van systemische verschijnselen gekenmerkt.

### **Natuurlijk beloop**

⇒ Meest frequente beginsymptomen : menstruatiestoornissen die na de menarche beginnen, spanomenorroe, acne en hirsutisme. Geleidelijke verergering van de cyclusstoornissen, gaande van steriliteit tot oligo-anovulatie en secundaire amenorroe.

- ⇒ Centrale obesitas of overgewicht (BMI > 25) in de helft van de gevallen.
- ⇒ Hyperinsulinisme, insulineresistentie (10-30 % van de gevallen) die tot uitgesproken diabetes kan gaan, los van het overgewicht, maar verergerd door obesitas ; het risico van type 2-diabetes is met een factor 7 vermenigvuldigd.
- ⇒ Metabool syndroom : in de helft van de gevallen, vooral (maar niet alleen) bij obesitas.
- ⇒ Het klinisch beeld is erg verschillend van de ene patiënte tot de andere, en kan met de tijd ook bij eenzelfde patiënte variëren.

### Vereenvoudigd etiopathogeen schema van het polycysteus ovarium syndroom (PCOS)



Figuur 2.

### Complicaties

- ⇒ Cardiovasculair risico ten gevolge van hyperinsulinisme en hyperandrogenisme, vooral (maar niet alleen) bij obesitas : coronaire atherosclerose, verdikking van de intima van de halsslagaders en verhoogde plaatjesaggregatie, verminderde fibrinolyse.
- ⇒ Endometriumhyperplasie, door verhoogde oestrogeenspiegel zonder ovulatie en dus zonder beschermend effect van progesteron, waardoor het risico van endometriumcarcinoom met een factor drie vermenigvuldigd is.

### Wat doen bij vermoeden van PCOS ?

- ⇒ Volledige anamnese, algemeen lichamelijk en gynaecologisch onderzoek.
- ⇒ Echografie van de eierstokken, indien mogelijk transvaginaal, in de folliculaire fase indien een cyclus aanwezig is. Vermijden om diagnostische echografie uit te voeren bij orale anticonceptie.
  - Hormoonbepalingen in het bloed op D3-D5 en D22-D25 van de cyclus, of twee keer met twee weken tussentijd in geval van amenorroe:
    - ✓ beoordeling van hyperandrogenisme door bepaling van testosteron en SHBG, dat de berekening van biologisch actief vrij testosteron mogelijk maakt ; bepaling van DHEAS en 17-hydroxyprogesteron om een bijnieraandoening uit te sluiten, meer bepaald een adrenogenitaal syndroom. Bepaling van DHT is zonder belang want de bloedspiegels stemmen niet overeen met de concentraties ter hoogte van de haarfollikels ;

- ✓ beoordeling van de gonadotrope as door bepaling van LH en FSH (verhouding LH/FSH is meestal > 3), van oestradiol en oestron (verhouding oestron/ oestradiol is > 1), en progesteron (om na te gaan of de cyclus ovulatoir is).
- ⇒ Metabole beoordeling: glykemie en insulinemie nuchter, lipiden.
- ⇒ Syndroom van Cushing, bijnier- of eierstokkanker, adrenogenitaal syndroom en hyperprolactinemie uitsluiten.

## Behandelingen

- ⇒ Gewichtsverlies in geval van overgewicht. Vermagering leidt op zich tot vermindering van de androgenen en dus van het hirsutisme, tot een verbetering van de menstruatiecycclus en het aantal ovulaties, een vermindering van de insulineresistentie en van de metabole en cardiovasculaire complicaties. Het is een noodzakelijke en soms voldoende maatregel.
- ⇒ Oestroprogestativa (meestal in de vorm van orale anticonceptie) : deze behandeling remt de secretie van de gonadotrofinen en zodoende de steroïdogeenese in de eierstokken en dus de productie van androgenen. Bovendien stimuleert het oestrogeen de productie van SHBG in de lever en vermindert dus de hoeveelheid biologisch actief vrij testosteron, terwijl het progestatief als antagonist van de androgeenreceptoren fungeert. De orale toediening van oestrogeen verhoogt echter het tromboserisico.
- ⇒ Antiandrogenen:
  - ✓ cyproteronacetaat (25-50 mg/dag 2-3 weken op 4) : synthetisch progestatief, antagonist van de androgenen ter hoogte van de huidreceptoren. Erg werkzaam, maar aanzienlijke neveneffecten (pijnlijke en gezwollen borsten, gewichtstoename, verminderde libido, depressie, metrorragie) en mogelijke teratogene effecten. Dus altijd gelijktijdig anticonceptie ;
  - ✓ spironolacton 100 mg/dag) : remt de biosynthese van de androgenen (en van aldosteron), en perifere antagonist van androgenen. Doeltreffend maar aanzienlijke neveneffecten (hypotensie, pijnlijke en gezwollen borsten, frequente en onregelmatige menstruatie, droge huid, hyperkaliëmie) en mogelijke teratogene effecten. Dus altijd gelijktijdig anticonceptie.
- ⇒ Metformine (1.500 - 2.550 mg/dag): eerstekeusgeneesmiddel, zelfs zonder obesitas of glucose-intolerantie. Metformine remt de glucoseproductie in de lever en vergemakkelijkt de passage van glucose in de cellen. Dit beperkt de hyperinsulinemie, wat een vermindering van de androgeen- productie tot gevolg heeft en de metabole en cardiovasculaire risico's beperkt. Bovendien induceert metformine de ovulatie, los van haar effect op insuline en testosteron. Ze zou het risico van miskraam kunnen verlagen. Men moet de behandeling met geleidelijk toenemende dosissen beginnen om het risico van gastro-intestinale neveneffecten te beperken (gebrek aan eetlust, misselijkheid, braken, diarree). Nier- of leverinsufficiëntie vormt een contra-indicatie. Het belangrijkste risico is lactaatacidose. Een teratogeen effect is nooit aangetoond, maar kan nog niet volledig worden uitgesloten.
- ⇒ Epilatie of ontharing met de laser vóór de instelling van een medicamenteuze behandeling. Dit is slechts uitvoerbaar als er voldoende contrast is tussen gepigmenteerd haar en bleke huid.
- ⇒ Ontharing door elektrolyse aan het eind van de medicamenteuze behandeling.

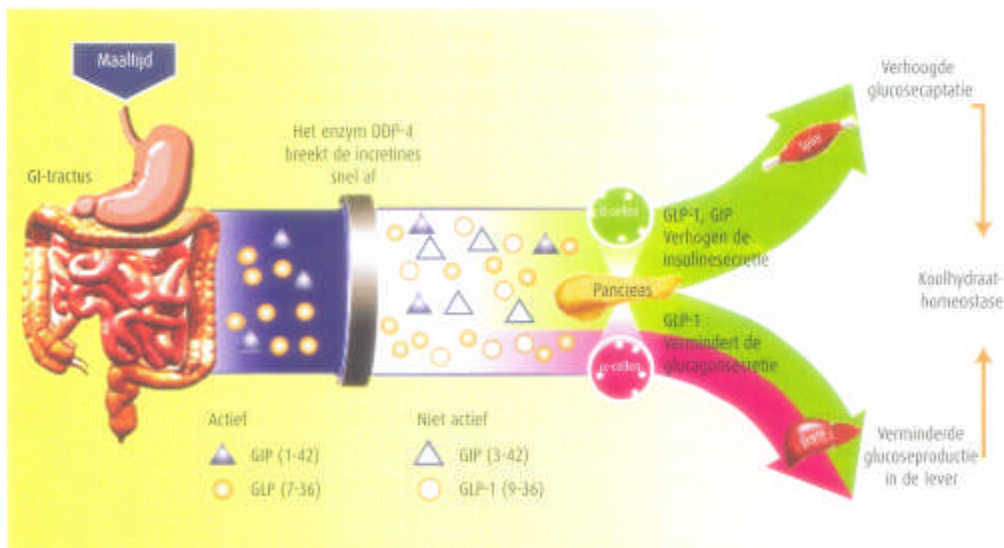
De behandelingskeuze hangt af van elk specifiek geval. Oestroprogestativa en antiandrogenen zijn uiteraard onbruikbaar in geval van zwangerschapswens. De verschillende behandelingen kunnen gecombineerd worden. De medicamenteuze behandelingen leiden niet tot verlies van de bestaande haren, maar maken ze dunner en bleker. Het doel is de hergroei te beletten. Hun effect kan pas na 6 tot 9 maanden volledig worden beoordeeld.

# Type 2-diabetes - Incretines, ideale optie naast metformine

Luc Sorino, naar een satellietsymposium georganiseerd door MSD in het kader van het EASD-congres (Rome, september 2008).

Tempo Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 48

De complicaties van type 2-diabetes treden soms heel vroeg op. Wij zijn dus steeds meer geneigd om doortastender dan vroeger op te treden, door snel, zo niet meteen, twee geneesmiddelen te associëren. De incretines, met sitagliptine op kop, blijken in dit verband ideale kandidaten te zijn, naast metformine.



Philip Home, hoogleraar diabetologie aan de Universiteit van Newcastle, steekt van wal met de vraag of de gebruikelijke trapsgewijze benadering in de behandeling van diabetes wel de meest geschikte is. Immers, zo vertragen wij dikwijls het moment waarop de streefwaarden worden bereikt. Des te meer daar verschillende recente studies het nut van een vrij snel agressieve behandeling van type 2-diabetes hebben aangetoond, om het optreden van complicaties maximaal te vermijden. Sommige van deze complicaties kunnen immers vrij snel opduiken. Zo zouden we in geval van mislukking of ontoereikend effect van hygiëne- en dieetmaatregelen meteen de associatie van twee bloedglucoseverlagende farmaca kunnen overwegen, die liefst op verschillende aangrijpingspunten inwerken, om zodoende snel onder de grens van 7 ok te zakken voor de geglycosyleerde hemoglobine waarde. Het beroep op één enkele substantie is meestal ontoereikend om een aanvaardbare HbA1c-waarde te bereiken en te handhaven. Welnu, onderstreept Prof. Bernard Charbonnel (Universiteit van Nantes), een opeenvolging van therapeutische mislukkingen kan voor de patiënt bijzonder nadelig zijn. Hij voegt daaraan toe: "Het is zeker gerechtvaardigd om een geneesmiddel dat het effect van insuline versterkt te combineren met een andere substantie die de vrijstelling ervan vermeerdert." Als wij uitgaan van het gebruik van metformine als eerste substantie, moeten wij ons hoeden voor de onmiddellijke combinatie met een sulfonyleureumderivaat, omwille van het risico van herhaalde hypoglykemie. Thiazolidinediones zijn in dit verband minder gevaarlijk. Voor de keuze van het farmacon dat in associatie met metformine moet worden voorgeschreven, lijkt het echter logisch om voortaan aan een incretine (een remmer van dipeptidylpeptidase 4) te denken. Even oprispen dat incretines hormonen zijn die tijdens de maaltijd door de endocriene cellen van het maag-darmkanaal worden vrijgesteld. Wel, bij patiënten met type 2-diabetes is het zogenoemde incretine-effect zwaar aangetast of zelfs verdwenen.

Sitagliptine (Januvia®) versterkt de door glucose gestimuleerde insulinesecretie. Net als metformine vermindert deze substantie dus het glucosegehalte, maar via een ander mechanisme. Zij zou bijgevolg de eerste keus moeten zijn ter aanvulling van metformine indien monotherapie met deze laatste niet volstaat. Net als zijn bovenvermelde collega onderstreept Prof. Charbonnel het belang om meteen met bitherapie te starten of ten minste sitagliptine vroegtijdig toe te voegen als de beoogde doelstellingen niet worden bereikt. Het geneesmiddel kan per os worden ingenomen, met één enkele inname per dag. Hun volkomen neutraal effect op het lichaamsgewicht is overigens één van de geenszins te verwaarlozen voordelen van alle incretines.

# Osteoporose: verandering van het landschap

Opgetekend door Redactie Tempo Medical, naar een interview met Dr. Stefan Goemaere (UZ Gent).  
Medical, januari-februari 2009, nummer 308 - pg. 49-52

Hoewel de richtlijnen momenteel nauwelijks veranderd zijn, is de benadering van osteoporose in volle evolutie. Er worden nieuwe diagnostieken ontwikkeld en er is vooral een heel gemakkelijk instrument verschenen voor de beoordeling van het fractuurrisico in de eerstelijns geneeskunde. De behandelingen zijn het voorwerp van intensief onderzoek naar nieuwe behandelingsschema's, nieuwe toedieningswegen en nieuwe stoffen. Dit alles zal op termijn het beleid veranderen en wellicht ook de terugbetalingscriteria van de onderzoeken en de behandelingen.



Dr. S. Goemaere

Als we naar de recente evolutie van de gezondheid in België kijken, zien we dat de levensverwachting voortdurend is toegenomen. De toename is dermate groot dat de winst ongeveer één of twee maanden per jaar bedraagt. Dit wijst er onder meer op dat de samenleving in staat is om alsmear meer performante zorg aan de mensen aan te bieden, zowel preventief als curatief. De patiënten overleven langer de ziekten. Dit is heel belangrijk als we osteoporose beschouwen want paradoxaal worden de mensen steeds meer blootgesteld aan het equivalent van 'botinsufficiëntie' en aan het risico van een fractuur of val. We moeten dus verwachten dat de mortaliteit en de morbiditeit verbonden aan deze botbroosheid zullen toenemen, hoewel de situatie niet zo dramatisch is als ze lijkt. Het probleem in België zal van budgettaire en economische aard zijn want deze problematiek zal enorme middelen vereisen. Hun omvang werd nog niet vergeleken met de noodzakelijke middelen voor cardiovasculaire aandoeningen en kanker. Deze ziekten worden echter positiever beoordeeld omdat ze gevoeliger liggen en jongere mensen treffen. Wat osteoporose betreft, zijn de patiënten steeds ouder en de maatschappij heeft vragen bij haar rol tegenover deze hogere levensverwachting. Voorts lijken zeer oude patiënten ervan uit te gaan dat men zich wat hen betreft daar niet meer om moet bekommeren. De jongere - en modernere generatie - van senioren daarentegen wil van het leven genieten, reizen en actieve hobby's hebben. Zij behoren trouwens tot de meest gegoede klasse.

## Bespiegelingen over menopauze

De meningen over menopauze en de ermee gepaard gaande osteoporose zijn eveneens veranderd. Met de oestrogene substitutie is er niet zozeer meer sprake van preventie maar wel van behandeling. Deze benadering is al wijdverspreid en gebeurt onder toezicht van de huisartsen en de gynaecologen. Ze is niet echt gevaarlijk maar toch kan er op dit gebied nog vooruitgang geboekt worden. De veiligheid van deze behandeling op lange termijn moet nog beoordeeld worden. Herinner u de discussies na de publicatie van de WHI-studie, die weliswaar geen voorbeeldige studie was, maar de conclusie is wel neutraal : veel inspanningen voor een magere opbrengst. Internationale verenigingen stellen vandaag voorop dat we ons moeten toespitsen op een specifieke behandeling van de menopauzegebonden klachten maar geen systematische preventie moeten instellen, ook niet op cardiologisch of oncologisch gebied. Voor het bot levert deze behandeling een meerwaarde op, maar de globale balans is neutraal omdat de cardiovasculaire aandoeningen vroeger optreden.

Op internationaal niveau worden inspanningen geleverd om nieuwe toepassingen te vinden (nieuwe behandelingsschema's, nieuwe producten, percutaan versus oraal, aard van de progestativa, met of zonder progestativa, associaties met de SERM's (Selective Estrogen Receptor

Modulators), enz.). Dit is zeer belangrijk maar we moeten de regels respecteren en eerst studies uitvoeren alvorens op grote schaal tot de klinische toepassingen over te gaan. En het zal waarschijnlijk enige tijd duren alvorens duidelijke opties naar voren treden. Maar we moeten ook rekening houden met de druk van de publieke opinie en de gynaecologen. Deze laatste zien een specifieke categorie patiënten, met klachten, en zijn geneigd een louter preventief beleid te voeren, onder meer omwille van de informatie waarover de patiënten al beschikken. Zo kunnen we de problematiek vanuit een sociaal standpunt beschrijven, niet alleen in België maar zowat wereldwijd.

FRAX zal hierin verandering brengen want met dit hulpmiddel kunnen we ons aan de hand van slechts enkele vragen een goed beeld vormen en nagaan of een meting van de botdichtheid noodzakelijk is.

## **Instrument voor de eerste lijn**

Op een ander gebied was de publicatie van FRAX (hulpmiddel om het fractuurrisico te beoordelen, ontwikkeld door de WGO) een belangrijke gebeurtenis van het afgelopen jaar. Dit instrument heeft een belangrijke potentiële impact op lange termijn. Het luidt een nieuwe fase in voor de benadering van osteoporose in de praktijk, door een heel eenvoudige klinische aanpak te bevorderen. FRAX is een risico-evaluatiemodel bestemd voor de eerstelijns geneeskunde dat een risico helpt berekenen. De artsen baseren zich niet langer op een subjectieve evaluatie maar op cijfergegevens, zelfs al zijn die niet perfect. FRAX is een praktisch alternatief voor het gebruik van de T-score. De T-score werd lang als risico-evaluatiemiddel gebruikt maar de afgelopen vijf jaar heeft men vastgesteld dat het weinig bevredigende resultaten opleverde en dat heel wat risicosituaties van fractuur over het hoofd werden gezien. Een groot aantal studies heeft deze score als uitgangspunt genomen, die echter vooral betrekking heeft op het risico van wervelfractuur, die uiteindelijk in een laat stadium optreedt. Nu dit nieuwe instrument bestaat, moeten we de gezondheidsfactoren in de eerste lijn sensibiliseren en opleiden. Dit is belangrijk want wij beschikken over goede behandelingsmogelijkheden die volgens welomschreven criteria worden terugbetaald. De huidige hinderpaal is echter de diagnose. FRAX zal hierin verandering brengen want met dit hulpmiddel kunnen we ons aan de hand van slechts enkele vragen een goed beeld vormen en nagaan of een meting van de botdichtheid noodzakelijk is. Zo kunnen we een ongerechtvaardigde screening vermijden. De situatie is anders dan bij mammografie. Het is werkelijk vernieuwend. Op grond hiervan zal men de richtlijnen moeten aanpassen en kwantitatieve criteria voorstellen. Ook de terugbetalingsvoorwaarden voor de behandelingen zullen wellicht aangepast moeten worden. In België heerst er grote diagnostische en therapeutische vrijheid maar ooit zullen wellicht beperkingen noodzakelijk zijn en zullen we ons moeten toespitsen op de patiënten met het hoogste risico. Dit zal grote economische winst voor de maatschappij opleveren. De kwantificering van het risico met FRAX zal een beter budgettair beleid mogelijk maken. Vanuit dit standpunt past FRAX uitstekend in de EBM-concepten en wordt het een instrument voor de volksgezondheid. FRAX speelt een aanzienlijke rol in deze benadering maar heeft ook zijn grenzen : het geeft aanwijzingen maar bij een individuele patiënt is het toch slechts een aanknopingspunt. Het is dus geen eindpunt. Het is het beste wat we momenteel hebben.

Voorts zijn nieuwe technologieën in ontwikkeling voor de studie van de botmineralisatie. Zij moeten niet alleen rekening houden met de T-score maar ook de morfometrie van de wervel kunnen beoordelen. Deze technieken zijn duurder, wat opnieuw het probleem van hun gebruik in de dagelijkse praktijk opwerpt. Ze worden niet terugbetaald maar het betreft hier een totaalbeeld van de gezondheidszorg, waarin budgettaire controle een belangrijke plaats inneemt. En dat zal waarschijnlijk nog lang duren.

## Wachten op richtlijnen, beperkte middelen

De richtlijnen hebben onder meer betrekking op het gebruik van de technologieën om wervelfracturen op te sporen en hierop steunend een therapeutische beslissing te nemen. Er zijn recentelijk geen richtlijnen op dit gebied ingevoerd. De gegevens die de laatste maanden gepubliceerd werden, vestigen vooral de aandacht op de economische aspecten en op de beschikbare middelen. Maar dit kan niet van het ene op het andere land getransponeerd worden omdat de zorgsystemen onderling te veel verschillen. Een herziening van de richtlijnen wordt in de komende jaren verwacht op grond van de gegevens die over de nieuwe technieken en de nieuwe behandelingen verzameld worden. Concreet verwachten we dit jaar de publicatie van gegevens. Vervolgens kunnen de discussies plaatsvinden en hopelijk monden zij in de volgende jaren in nieuwe richtlijnen uit.

Op het gebied van de individuele diagnose bevinden de nieuwigheden zich nog in de onderzoeksfase. QCT (quantitative computed tomography) is een technologie in ontwikkeling die het mogelijk zal maken om de botmineraaldichtheid veel nauwkeuriger te beoordelen. We mogen echter niet verwachten dat zij zeer snel in de klinische praktijk toegepast zal worden want deze techniek blijft momenteel te duur en gaat met te veel straling gepaard.

Een probleem verbonden aan de normen in DXA-densitometrie is dat deze methode de situatie van een individuele patiënt in ruime mate dreigt te onderschatten. Deze normen steunen immers op systematische onderzoeken bij de bevolking en men trekt hieruit conclusies voor een individu. Het is echter een beetje hetzelfde probleem als met FRAX: waarschijnlijk zal 10% van de risicopatiënten niet door FRAX worden opgespoord. Ook hier is dit te wijten aan het feit dat de studies niet in de huidige situatie werden gevalideerd. Zij zijn een tiental jaar geleden gestart en op dat moment lagen de zaken anders. Het is dus bijzonder verrassend dat we enkel over dergelijke normen beschikken. Bovendien is de draagwijdte van deze instrumenten meer economisch dan individueel. Zij zeggen niet welke behandeling we moeten kiezen.

## Twee belangrijke instrumenten

Op het gebied van de behandelingen zijn er ontwikkelingen bij de bisfosfonaten en de SERM's, die niettemin de normen blijven. Er zijn nieuwe onderzoekspistes met gegevens ontsproten aan het onderzoek maar nog niet gepubliceerd. Ook hier leiden de belangrijkste gegevens niet onmiddellijk tot toepassingen in de praktijk maar we mogen binnen de twee komende jaar nieuwigheden verwachten voor de vermindering van al dan niet vertebrale fracturen. De laatste nieuwigheden spelen in op de bewustwording dat de therapietrouw het kernprobleem van de behandeling is. Intraveneuze toediening kan dit probleem omzeilen. Deze weg is duidelijk 'superdoeltreffend' maar men is ervan overtuigd dat zij tot een therapietrouw van 100% kan leiden. Volgens de beschikbare gegevens in talrijke landen is de huidige therapietrouw minder dan 40% en wordt de therapeutische doeltreffendheid verlaagd door gebrekkige therapietrouw. De grote vooruitgang die we op nationaal niveau (de samenleving) kunnen boeken, zou erin bestaan op de intraveneuze weg over te schakelen. We zijn er niet klaar voor en de enige reden hiervoor is het bestaan van generische geneesmiddelen. Met de bisfosfonaten is de formulering erg belangrijk en is de begeleiding van de patiënt op het vlak van de dosissen erg belangrijk. Er bestaan veel generische middelen maar er is een gebrek aan criteria en hun goed gebruik in de praktijk kan hierdoor verminderen. Dit komt door de prijzending.

Vanuit wetenschappelijk oogpunt ligt de toekomst van de bisfosfonaten bij de intraveneuze toediening, die doeltreffender is dan de orale. Er bestaan twee gevalideerde schema's, maar er is geen gedocumenteerde vergelijking te maken : ofwel één injectie om de drie maanden, ofwel één infusie

om het jaar. Dit zijn schema's om fracturen te voorkomen. Er zijn uiteraard contra-indicaties. Het schema is heel eenvoudig vergeleken met de wekelijkse inname.

De SERM's hebben eveneens hun plaats maar er zijn onlangs geen nieuwe bijgekomen. Zij worden vooral bij axiale osteoporose bij jonge patiënten gebruikt, en bij de preventie van borstkanker. Ongeveer twee jaar geleden is in de Verenigde Staten een indicatie ter primaire preventie van borstkanker goedgekeurd. En wellicht komt er een uitbreiding naar welomschreven groepen van patiënten met osteoporose. Voor borstkanker gaat het om bepaalde risicopatiënten, maar bij ons bestaat er nog geen nauwkeurige economische evaluatie van dit aspect. De indicaties van deze substanties zouden uitgebreid moeten worden maar het probleem is dat de producten al enkele jaren bestaan en dat de octrooibeschermering geleidelijk aan uitdooft.

## **Genie dat zijn naam niet prijsgeeft**

Met de beschikbaarheid van nieuwe gegevens geraakt het werkingsmechanisme van strontium-ranelaat alsmaar beter bekend. Histologisch onderzoek en beeldvorming hebben aangetoond dat het de botvorming stimuleert. Het is een zeer origineel maar nog onvoldoende bestudeerd product. In België wordt het enkel in de geriatrie gebruikt maar het is een echt universeel product dat zowel bij jonge patiënten met osteopenie doeltreffend is als bij oude patiënten ter preventie van fracturen. De resultaten op dit gebied zijn heel overtuigend. De studies werden vooral met zeer oude patiënten uitgevoerd en hier beschikken we dus over de best vaststaande EBM-gegevens. Er ligt een mooie toekomst in het verschiep want het is uniek in zijn soort en de prijs, hoewel wat hoog, is toch niet buitensporig.