



Deel twee van de tijdbommen in de diabetologie

Dr T Watson, naar een gesprek met Prof Martin Buysschaert diensthoofd Endocrinologie en Voeding aan de Cliniques Universitaires St-Luc te Brussel Tempo Medical, januari / februari 2010, nummer 320 - pg. 9-11

In een [vorig artikel](#) hebben we met Prof. Martin Buysschaert, diensthoofd Endocrinologie en Voeding aan de Cliniques Universitaires St-Luc te Brussel, een gesprek gehad over de discussiepunten en nieuwigheden in de diabetologie van het afgelopen jaar. Hierna leest u het vervolg van dat gesprek, recht voor de raap.

Prof. Martin Buysschaert

In vorig artikel hebben we het einde besproken van de controverse over het nut van een strikte glykemiecontrole om evolutie naar diabetische macroangiopathie te voorkomen. Macroangiopathie kan doeltreffend worden gecontroleerd op voorwaarde dat de diabetes snel en intensief wordt behandeld, voordat cardiovasculaire letsels optreden.

In de loop van 2009 doken nog vier andere punten van discussie op:

1. de plaats van glitazones [productnaam: rosiglitazone (Avandia®) en pioglitazone (Actos®)] bij de behandeling van diabetes werd bevestigd in de loop van dit jaar, waarmee komaf werd gemaakt met de polemieken die ontstonden sinds de publicatie van Nyssen in 2007,
2. het verband tussen de ontwikkeling van kanker en behandeling met insuline, nog een andere controverse van het afgelopen jaar,
3. de opkomst van de incretinomimetica bij de behandeling van diabetes,
4. de polemiek die in de New England Journal of Medicine werd gelanceerd met de NICE SUGAR-studie, waarin het dogma van de normoglykemie op de afdeling Intensive Care op de helling werd gezet.

Tempo Medical : Wat is de plaats van de glitazones na de controversen die zijn gerezen sinds de studie van Nyssen in de New England in 2007 ?

Prof. Martin Buysschaert : De resultaten van de studie van Nyssen hebben twijfel gezaaid over de veiligheid van rosiglitazon. In die meta-analyse werd inderdaad een hogere frequentie van myocardinfarct vastgesteld bij patiënten die werden behandeld met rosiglitazon.

Dankzij de RECORD-studie, gepubliceerd in de Lancet in juni 2009, werd echter komaf gemaakt met die controverse. De preliminaire gegevens van die studie hadden weliswaar geen uitsluitsel gegeven, maar in het vervolg van die studie, gepubliceerd in juni, werd aangetoond dat er na een follow-up van 5 jaar geen verschil was in de cardiovasculaire mortaliteit of de frequentie van cardiovasculaire ziekenhuisopname tussen de rosiglitazongroep en de controlegroep (sulfonylureumderivaat + biguanide). De cardiovasculaire mortaliteit was zelfs wat lager in de rosiglitazongroep, maar de incidentie van infarct was dan weer wat hoger, maar de verschillen waren niet statistisch significant.

Wat we moeten onthouden, is dat het gebruik van glitazones het cardiovasculaire risico van de patiënten niet verhoogt, althans bij patiënten zonder actief coronair lijden. Op grond van de huidige gegevens blijven glitazones evenwel gecontra-indiceerd bij actief coronair lijden. We moeten wel voor ogen houden dat het risico op hartdecompensatie bij diabetici met factor 2-3 stijgt.

Wat we moeten onthouden, is dat het gebruik van glitazones het cardiovasculaire risico van de patiënten niet verhoogt, althans bij patiënten zonder actief coronair lijden. We moeten wel voor ogen houden dat het risico op hartdecompensatie bij diabetici met factor 2-3 stijgt.

Tempo Medical : Stijgt het risico op kanker bij behandeling met insuline ?

Prof. Martin Buysschaert : In juli werd een hot topic online gepubli- ceerd op de website van Diabetologia : "Insuline glargine zou kanker in de hand kunnen werken !" De aandelenkoersen van de betrokken bedrijven zakten in elkaar en de commentaren volgden elkaar op.

We weten eigenlijk allang dat de prevalentie van kanker hoger is bij type 2-diabetici. Leverkanker komt tweemaal vaker voor bij diabetici en ook colon-, pancreas- en borstkanker komen vaker voor (relatief risico ongeveer 1,30). Het mechanisme is de insulineresistentie, die hyperinsulinisme veroorzaakt. We weten dat insuline zelf een mitogeen effect heeft en de IGF-1-receptor kan stimuleren. Hyperinsulinisme verhoogt de concentratie van vrij IGF-1. Daar- 3. door worden de IGF-1-receptoren (groefactor) gestimuleerd.

In vier tegenstrijdige artikels, allemaal gepubliceerd in 2009 in Diabetologia, werd insuline glargine met de vinger gewezen.

1. In de eerste studie, uitgevoerd door Hemkens et al., werd vastgesteld dat insuline een faciliterend effect had op de incidentie van kanker en dat het risico op kanker toenam naarmate een hogere insulinedosis werd voorgeschreven. Maar doordat insuline glargine in een lagere 4. dosering wordt voorgeschreven dan humane insulines, daalde het risico op kanker met insuline glargine. De auteur van het artikel had zijn statistische en theoretische berekeningen echter gemaakt op basis van de doses die worden voorgeschreven bij gebruik van humane insuline (risico 'dosis voor dosis'). Daardoor kwam hij op een hoger risico op kanker met glargine uit.
2. Het tweede artikel van deze reeks betrof een Zweeds studie, gepubliceerd door Jonasson. Volgens deze studie, gebaseerd op de Zweedse nationale registers, was de incidentie van kanker in het algemeen niet hoger met insuline glargine dan met andere insulines. Enkel het risico op borstkanker was hoger in de groep die enkel insuline glargine kreeg, dan in de groep die werd behandeld met andere insulines dan insuline glargine. Maar het verschil verdween als alle patiënten die werden behandeld met glargine, werden vergeleken met de patiënten die werden behandeld zonder glargine...
3. In de derde studie, uitgevoerd in Schotland bij overwegend type 2-diabetici (77%), was het risico op kanker hetzelfde bij de patiënten die werden behandeld met insuline glargine, als bij de patiënten die werden behandeld met humane insuline. Wel werd een licht hoger risico op kanker in het algemeen ($p = 0,045$) vastgesteld bij de patiënten die enkel met glargine werden behandeld, dan bij de patiënten die werden behandeld zonder glargine.
4. In de laatste publicatie, een studie van Currie, werd een lager risico op kanker aangetoond bij diabetici ouder dan 40 jaar die werden behandeld met metformine. Maar in die studie was er geen verschil in incidentie van kanker tussen analoge en andere insulines.

Na die eerste storm hebben Europese en Amerikaanse internationale verenigingen voor diabetologie het fragmentarische karakter onderstreept van de informatie die in Diabetologia werd gepubliceerd. De auteurs van de artikels in kwestie erkennen zelf de limieten en methodologische zwaktes van hun studies, wat het niet-conclusieve en incoherente karakter van de resultaten verklaart. Andere recente publicaties hebben helemaal geen hogere incidentie van kanker waargenomen bij gebruik van glargine in vergelijking met gebruik van humane insulines.

De auteurs van de artikels in kwestie erkennen zelf de limieten en methodologische zwaktes van hun studies, wat het niet-conclusieve en incoherente karakter van de resultaten verklaart. In afwachting van meer informatie primeert het belang van de diabetici. Op basis van wat we nu weten, krijgen ze de raad om hun behandeling niet te veranderen.

In afwachting van meer informatie primeert het belang van de diabetici. Op basis van wat we nu weten, krijgen ze de raad om hun behandeling niet te veranderen.

Tempo Medical : Wat is de plaats van incretinomimetica bij de behandeling van diabetes in 2009?

Prof. Martin Buyschaert : Er wordt meer insuline afgescheiden na orale toediening van glucose dan na iv toediening van een equivalente dosis. Dat is het incretine-effect. Dat effect is toe te schrijven aan de secretie van twee hormonen, die door de darmen worden geproduceerd bij voedselopname. Die twee hormonen, GLP-1 (Glucagon Like Peptide 1) en GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide), hebben 4 effecten die bijzonder interessant zijn bij type 2-diabetes :

1. een sterkere insulinesecretie,
2. een geringere glucagonsecretie,
3. een langzamere maaglediging,
4. een geringere voedselinname.

Helaas heeft GLP-1 een zeer korte halfwaardetijd. Het wordt binnen een tot twee minuten afgebroken door het DPP-IV (DiPeptidyl Peptidase - IV). Om het effect van GLP-1 te verlengen, kunnen we :

- ♦ een GLP-1-analoog toedienen zoals exenatide (Byetta®, 2 x 10 µg per dag subcutaan),
- ♦ of een DPP-IV-remmer zoals sitagliptine (Januvia® 1 x 100 mg per dag per os) of vildagliptine (Galvus® 2 x 50 mg per dag per os).

Wij hebben een terreinstudie uitgevoerd (in de omstandigheden van de dagelijkse praktijk) met exenatide in 14 ziekenhuizen van ons netwerk bij 299 patiënten in totaal. Deze studie heeft gunstige resultaten opgeleverd: daling van het HbA1c en vermagering met 3 tot 4 kg na 612 maanden behandeling. Exenatide is een goed geneesmiddel dat kan worden voorgeschreven als de klassieke orale antidiabetica (metformine en sulfonyleureumderivaten) onvoldoende resultaat opleveren en voordat wordt overgeschakeld op insuline.

De bijwerkingen van GLP-1-analogen zijn de effecten op de spijsvertering zoals nausea (10 tot 30 % van de gevallen) en hypoglykemie bij combinatie met sulf onylureumderivaten, omdat het incretine-effect glucosedependent is.

Gliptines moeten vroeger in de natuurlijke geschiedenis van de behandeling van diabetes worden gegeven dan GLP-1-analogen, omdat zij mogen worden toegediend na mislukking van een behandeling met metformine alleen in maximale dosering. Gliptines worden dan trouwens terugbetaald. Sitagliptine moet slechts eenmaal per dag per os worden ingenomen en werkt de ontwikkeling van hypoglykemie niet in de hand.

Tempo Medical : Laatste controversie van 2009 : de NICE SUGAR-studie.

Prof. Martin Buyschaert : Die studie werd gepubliceerd in de New England Journal of Medicine. Een groep van de KULeuven had eerder gepubliceerd dat een strikte normoglykemie gunstige klinische effecten heeft bij patiënten zonder diabetes op de afdeling Intensive Care.

In de NICE SUGAR-studie werden de patiënten die werden behandeld op medische en chirurgische afdelingen Intensive Care, in twee groepen ingedeeld :

- ♦ een eerste groep van bijna 3.000 patiënten bij wie de glykemie strikt werd gecontroleerd < 100 mg/dl ;

- ♦ een tweede groep van eveneens bijna 3.000 patiënten, bij wie de glykemie onder 140 mg/dl werd gehouden.



In die studie werd een hogere mortaliteit waargenomen in de groep waarin de glykemie intensief werd behandeld, misschien door de ontwikkeling van ernstige hypoglykemie in die patiëntengroep.

De discussie ter zake moet zeker worden genuanceerd, maar het is alleszins een 'stuk dat bij het dossier moet worden gevoegd'.