

Insulinebehandeling onmiddellijk starten na diagnose van type 2-diabetes

- **Klinische vraag** Is een kortdurende, intensieve insulinebehandeling met een subcutane insulinepomp of met meerdere insuline-injecties per dag beter dan een behandeling met orale hypoglykemische medicatie voor de functie van de bèta-cel en voor de kans op remissie bij patiënten met nieuw ontdekte type 2-diabetes?
- **Achtergrond** De bèta-cel functie gaat gestaag achteruit bij patiënten met type 2-diabetes. Een aanpassing van de leefstijl of medicatie kan deze evolutie niet wijzigen. Een kortdurende, intensieve insulinebehandeling zou de bèta-cel functie bij patiënten met nieuw ontdekte type 2-diabetes kunnen verbeteren, resulterend in een langere remissie waarbij alleen dieet nodig is om normoglykemie te handhaven.

Analyse
J. Wens

Referentie

Weng J, Wen X, Shi L, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.

Bestudeerde populatie

- 382 patiënten uit negen centra in China met nieuw gediagnosticeerde nog niet behandelde type 2-diabetes; gemiddelde leeftijd van 51 (SD 10) jaar; 57-68% mannen
- exclusiecriteria: MODY, acute of ernstige chronische diabetescomplicaties, ernstige co-morbiditeit, positieve glutaminezuur decarboxylase antilichamen
- gemiddelde BMI: 25 (SD 3) kg/m²; gemiddelde nuchtere glykemie: 202 (SD 56) mg/dl.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- run-in periode: drie tot zeven dagen met alleen dieet
- randomisatie in drie behandelingsgroepen: subcutane insulinepomp (n=137); meerdere insuline-injecties per dag (n=124); orale hypoglykemische medicatie (gliclazide, metformine of combinatie) (n=121), met titratie van de dosis gedurende twee weken in alle groepen (doelstelling: glykemie <110 mg/dl nuchter, of <144 mg/dl twee uur na de maaltijd)
- twee weken na het bereiken van de streefwaarde: stopzetting van de medicamenteuze behandeling; vraag aan de patiënten om verder te doen met alleen dieet en lichaamsbeweging
- maandelijks controle van de glykemie tijdens de eerste drie maanden; daarna om de drie maanden; herhaal = nuchtere glykemie >126 mg/dl of 2 uur postprandiaal >180 mg/dl met bevestiging na één week.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd nodig om normoglykemie te bereiken en het aantal gevallen met normoglykemie na één jaar

- secundaire uitkomstmaten: effect op de bèta-cel functie (HOMA-B en acute insulinerespons)
- per protocol analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: zie tabel
- versus metformine/gliclazide: daling van de kans op herhaal met 44% (95% BI van 0,40 tot 0,78, p=0,001) in de groep met subcutane insulinepomp en met 31% (95% BI van 0,50 tot 0,97, p=0,032) in de groep met meerdere insuline-injecties per dag
- secundaire uitkomstmaten: gedeeltelijk herstel na twee tot vijf weken van de acute insulinerespons en significante (p<0,0001) stijging van HOMA-B bij alle behandelde patiënten; van de patiënten met normoglykemie na één jaar bleef de acute insulinerespons behouden in de insulinegroepen en daalde deze in de metformine/gliclazidegroep (p=0,006 voor het verschil met subcutane insulinepomp).

Besluit van de auteurs

Een vroegtijdige intensieve insulino-behandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes heeft een gunstig effect op het herstel en het behoud van de bèta-cel functie en verlengt de glykemische controle in vergelijking met orale hypoglykemische geneesmiddelen.

Financiering: het '973 programma' van de Chinese overheid, de 'Natural Science Foundation' van de provincie Guangdong, NovoNordisk en Roche Diagnostics

Belangenvermenging: de auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Tabel: Resultaten voor het bereiken van normoglykemie in de drie behandelingsgroepen.

| Uitkomstmaat | Subcutane insulinepomp | Meerdere insuline-injecties | Metformine en/of gliclazide |
|--|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Aantal patiënten dat normoglykemie bereikt na twee weken | 97,1 % | 95,2 % | 83,5 % |
| Tijd nodig om normoglykemie te bereiken | 4,0 dagen (SD 2,5)* | 5,6 dagen (SD 3,8)** | 9,3 dagen (SD 5,3) |
| Aantal patiënten met normoglykemie na één jaar | 51,1 %*** | 44,9 %*** | 26,7 % |

versus orale antidiabetica : * p < 0,0001 ; ** p = 0,01 ; *** p = 0,0012

1. Solnica B, Naskalski JW, Sieradzki J. Analytical performance of glucometers used for routine glucose self-monitoring of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2003;331:29-35.
2. Wens J, Sunaert P, Nobels FR, et al. *Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. SSMC, Bruxelles 2007.*
3. American Diabetes Association. *Clinical Practice Recommendations 2008. Diabetes Care* 2008;31:S5-S11.

4. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
5. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.
6. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:489-96.

Methodologische beschouwingen

Het betreft een goed opgezette, gerandomiseerde interventiestudie met gedetailleerde beschrijving van de procedure. Omwille van praktische redenen kon de studie niet blind uitgevoerd worden. Een behandeling met insuline vraagt om meer educatie over het verband tussen voeding, beweging en medicatie en eist een striktere zelfcontrole dan een behandeling met orale geneesmiddelen. Dit kan geleid hebben tot een strengere leefstijlhouding en zo tot meer remissie in de insulinegroepen. Het was misschien geen verstandige keuze om capillaire glucosemetingen te gebruiken om normoglykemie te bepalen, gezien de potentiële foutmarge van capillaire metingen¹. Tot slot komt het een beetje vreemd over dat men een centrale registratie organiseert voor een deel van de (intermediaire) uitkomstmaten zoals insuline, pro-insuline en vrije vetzuren, maar andere metingen zoals HbA_{1c} en de klassieke laboratoriummetingen wel uitvoert in elk onderzoekscentrum apart.

Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont aan dat bij de meeste nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetespatiënten binnen een tijdspanne van één week normoglykemie kan worden bereikt met partieel herstel van de acute insulinerespons. Uit de resultaten blijkt dat in de orale medicatiegroep viermaal zoveel patiënten werden uitgesloten omwille van het niet bereiken van normoglykemie of omwille van gastro-intestinale ongewenste effecten. Dat onevenwicht in uitslag kan de resultaten na één jaar beïnvloed hebben. Het feit dat de initiële BMI van de deelnemers (gemiddelde BMI 25 (SD 3) kg/m²) lager was dan wat we normaal verwachten bij een Belgische populatie met type 2-diabetes maakt het moeilijk om de resultaten te extrapoleren. Deze vroege en intensieve aanpak verschilt van wat tot heden in nationale² en internationale³ aanbevelingen geadviseerd wordt: starten met leefstijladviezen, eventueel aangevuld met orale antidiabetica (eerst metformine, daarna hypoglykemiërende sulfamiden), om op langere termijn te komen tot normoglykemie. Het is jammer dat er in de studie geen groep met gewone zorgen werd opgenomen. In deze studie streeft men ernaar om op een zo kort mogelijke tijd de glykemie te normaliseren. Nergens wordt echter melding gemaakt van mogelijke nadelige effecten die kunnen ontstaan bij een snelle correctie van hoge bloedglucosewaarden zoals bv. een aanvankelijke visusdaling bij non-proliferatieve retinopathie⁴. Vaak wordt gesteld dat een insuliner therapie leidt tot gewichtstoename. In deze studie kon dat niet worden bevestigd aan de hand van de BMI-waarde. Na een korte, intense insulinekuur en één jaar opvolging kon geen verschil worden vastgesteld tussen de drie groepen: subcutane insulinepomp: 23,9 kg/m² (SD 2,9); meerdere insuline-injecties: 23,8 kg/m² (SD 2,4) en orale groep 24,2 kg/m² (SD 3,1), p=0,757) Er zijn geen cijfers vermeld over de evolutie van de buikomtrek in de verschillende groepen.

In de meeste studies met diabetes wordt er weinig aandacht besteed aan indicatoren voor het herstel of het behoud van de endocriene functie van de pancreas en voor de evaluatie van de glucotoxiciteit. Een 'homeostasis model evaluatie' (HOMA) kan worden gebruikt om de basale bèta-cel werking (HOMA-B) en de insulineresistentie (HOMA-IR) te evalueren. Hiervoor is een nuchtere insulinemeting en plasmaglucosemetering noodzakelijk. Glucotoxiciteit kan worden geëvalueerd via de verhouding van het nuchtere pro-insuline (PI) en het immunoreactieve insuline (IRI). Waar de acute insulinerespons in alle behandelingsgroepen afwezig was bij aanvang van de studie, toonden de auteurs hier op deze wijze aan dat na remissie, de verhoging van de acute insulinerespons bewaard bleef na één jaar in beide groepen behandeld met insuline, maar aanzienlijk daalde in de groep behandeld met orale medicatie. Toch was er na één jaar geen significant verschil tussen de groep met orale medicatie en de groep met meerdere insuline-injecties. In de studie kon worden aangetoond dat de bèta-cel functie kan herstellen en dat langdurige remissie kan worden bereikt bij zowat de helft van de patiënten, onafhankelijk van de aard van de medicamenteuze behandeling. Waarschijnlijk is dit bij type 2-diabetes het gevolg van het uitschakelen van nadelige effecten van de acute glucotoxiciteit op het permanente verlies van de bèta-cel functie⁵. De klinische waarde van deze theoretische vaststelling op langere termijn (meer dan één jaar) moet verder onderzocht worden.

Andere studies

Ook voor de chronische behandeling van type 2-diabetes wordt thans meer dan vroeger getracht om de pancreasfunctie zo lang mogelijk te behouden. Hypoglykemiërende sulfamiden zouden de insulinerestimulerende bèta-cellen overstimuleren en uiteindelijk uitputten. Een nieuwe groep van geneesmiddelen voor type 2-diabetes werkt in op het incretinesysteem. Incretines (GLP-1 en GIP) blijken effecten te hebben op het verzadigingsgevoel, de maaglediging, de insulinesecretie en de glucagonsecretie in de alfa-cellen. Ze worden kortdurend afgescheiden in de darm na glucosebelasting en ontwaarden zeer snel. Een remmer van de incretine-afbraak (sitagliptine) toonde in een recente review een herstel aan van de pancreasfunctie⁶.

Voor de praktijk

Het herstel en het behoud van de insulinesecreterende functie van de pancreas is een mogelijke stap naar een betere behandeling van type 2-diabetes, maar vraagt langduriger onderzoek. Ook de wijze waarop normoglykemie best wordt bereikt, vraagt verder onderzoek. Bovendien is een acute reductie van de glucotoxiciteit door intensieve insulinebehandeling via continue toediening of een meervoudig injectieschema moeilijk in te bouwen in de huisartsenpraktijk, door een gebrek aan randvoorwaarden in de eerste lijn.

● Besluit Minerva

Deze studie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes toont aan dat glykemiecontrole vlugger bereikt wordt met een insulinebehandeling (zowel met subcutane insulinepomp als met meerdere inspuitingen per dag) dan met orale antidiabetica. Significant meer patiënten die onmiddellijk met insuline behandeld worden, vertonen na één jaar een optimale glykemiecontrole zonder medicatie. Omwille van de intensiteit van de behandeling en het beperkte tijdsinterval, zowel van de behandeling (maximaal 24 dagen) als van de opvolging (1 jaar), kunnen we momenteel geen conclusies trekken voor de praktijk.