

Curcumine ter preventie van type 2 diabetes?

Klinische vraag

Wat is de werkzaamheid van curcumine versus placebo om type 2-diabetes te voorkomen bij Thaise pre-diabetespatiënten?

Referentie Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35: 2121-7.

Duiding Erwin Van De Vijver, Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Vrije Universiteit Brussel

Samenvatting van de studie

Bestudeerde populatie

- 237 patiënten ouder dan 35 jaar (gemiddelde leeftijd 57 jaar), waarvan 35% mannen, met pre-diabetes (volgens de ADA-richtlijnen^{7,8}: gestoorde nuchtere glykemie en/of glucose-intolerantie en/of HbA1c tussen 5,7 en 6,4%), gerekruteerd in een universitair medisch centrum in Thailand
- exclusiecriteria: reeds gediagnosticeerd met diabetes (volgens ADA-richtlijnen); gebruik van plaatjesremmers, RAAS-remmers of statines; lijden aan nierinsufficiëntie, secundaire hyperglykemie, acute infecties, chronische inflammatoire aandoeningen of galblaasproblemen.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie
- interventiegroep (n=118) kreeg driemaal daags twee capsules met 250 mg curcumine
- placebogroep (n=116) kreeg driemaal daags twee capsules placebo
- 3 maanden vóór randomisatie kregen beide groepen dezelfde educatie over gezonde levensstijl (dieet en oefeningen)
- follow-up na 3, 6 en 9 maanden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil tussen interventie- en controlegroep in aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes (volgens de ADA-richtlijnen)
- secundaire uitkomstmaten: verandering in nuchtere glykemie, OGTT, HbA1c; verandering in β -celfunctie (**HOMA- β** ; C-peptide), insulineresistentie (**HOMA-IR**), gewicht en buikomtrek, anti-inflammatoire cytokines
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- 201 deelnemers (86%) beëindigden de studie (97 in de interventiegroep en 104 in de placebogroep)

Achtergrond

Omdat er momenteel nog geen curatieve behandeling voor type 2-diabetes bestaat, zijn preventie en controle van de ziekte essentieel om haar wereldwijde én individuele impact te beperken. Aanpassing van de levensstijl blijft de belangrijkste preventiestrategie, zoals recent nog geïllustreerd in Minerva^{1,2}. Mogelijk is er naast de aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak ook een plaats voor geneesmiddelen om type 2-diabetes te voorkomen. In deze context zou curcumine - een extract van het Aziatisch keukenkruid geelwortel - een veelbelovende en veilige optie kunnen zijn³⁻⁶.

- primaire uitkomstmaat: geen enkele patiënt met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes in de curcuminegroep versus 11, 18 en 19 in de placebogroep na respectievelijk 3, 6 en 9 maanden opvolging ($p \leq 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ lagere nuchtere glykemie, OGTT en HbA1c in de curcuminegroep na 3,6 en 9 maanden (*zie tabel*)
 - ~ β -celfunctie: hogere HOMA- β (*zie tabel*) en lager C-peptide in de curcuminegroep na 9 maanden
 - ~ insulineresistentie: lagere HOMA-IR in de curcuminegroep na 6 en 9 maanden (*zie tabel*)
 - ~ gewicht gemiddeld 6 kg lager en buikomtrek gemiddeld 7 cm minder in de curcuminegroep na 9 maanden
 - ~ anti-inflammatoire cytokines: hoger adiponectine in de curcuminegroep na 9 maanden
- geen significant verschil in ongewenste effecten tussen de curcumine- en de placebogroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een negen maanden durende interventie met curcumine het aantal personen met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes significant deed dalen in een populatie met pre-diabetes. Daarenboven leek de curcuminebehandeling de β -celfunctie te verbeteren en vertoonde ze zeer mineure ongewenste effecten. Daarom toont deze studie aan dat een behandeling met curcumine voordelig kan zijn in een populatie met pre-diabetes.

Financiering van de studie Thai Traditional Medical Knowledge Fund; Department for Development of Thai Traditional and Alternative Medicine, Ministry of Public Health

Belangenconflicten van de auteurs geen gemeld

Tabel. Nuchtere glykemie, OGTT, HbA1c, HOMA-IR, HOMA- β , gemeten bij het begin en na respectievelijk 3, 6 en 9 maanden toediening van curcumine.

	Nuchtere glykemie (mg/dL)		OGTT 2u (mg/dL)		HbA1c (%)		HOMA-IR		HOMA- β (%)	
	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc	plac	curc
Basis	103,24	103,65	140,91	143,48	5,83	5,86	3,85	4,03	51,08	49,11
3 maanden	106,88	96,11	150,87	135,44	5,92	5,77	3,97	3,60	49,32	54,71
6 maanden	108,03	90,76	155,06	127,23	5,99	5,68	4,03	3,39	48,78	58,54
9 maanden	108,21	86,47	155,09	123,35	6,02	5,60	4,08	3,22	48,72	61,58

statistisch significante verschillen tussen placebo- en interventiegroep in het vet gedrukt; curc= curcumine, plac=placebo

Methodologische beschouwingen

Op basis van de gepubliceerde tekst kan men stellen dat deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie degelijk is opgezet en goed werd uitgevoerd.

De door een computer aangemaakte randomisatienummers garandeerden elke deelnemer een gelijke kans om in de interventie- of de placebogroep terecht te komen. De sociodemografische kenmerken van de deelnemers, alsook de beginwaarden van de onderzochte eindpunten vertonen geen significante verschillen tussen beide groepen.

Niettegenstaande de studieopzet voor blindering van behandelers, patiënten en effectbeoordeelaars zorgde, kunnen we niet beoordelen of de onderzoekers er daadwerkelijk in geslaagd zijn om het actieve product op gebied van smaak en geur onherkenbaar te maken. De compliantie van beide groepen is vergelijkbaar. Er is wel een verschil in studie-uitval (23 in de curcumine-versus 13 in de placebogroep). De redenen en het tijdstip van uitval worden niet beschreven. De auteurs voerden een intention to treat analyse uit maar vermelden niet hoe ze deze studie-uitval van ruim 10% verwerkt hebben.

Uit het vooraf gepubliceerde studieprotocol⁹ blijkt dat de onderzoekers initieel het effect van curcumine op de β -cellen wilden nagaan. De power van de studie is dus gebaseerd op verandering in HOMA- β en het aantal patiënten met nieuw gediagnosticeerde type 2-diabetes is pas later als primaire uitkomstmaat toegevoegd. Niettegenstaande deze post hoc aanpassing methodologisch onjuist is, beïnvloedt ze waarschijnlijk weinig of niet de betrouwbaarheid van de resultaten. Tot slot moeten we opmerken dat deze studie is uitgevoerd in 1 centrum met een kleine en specifieke populatie, wat de externe validiteit van de studie hypotheceert.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie zijn op zijn minst opmerkelijk te noemen. De vaststelling dat na één jaar in de interventiegroep geen enkele patiënt met type 2 diabetes gediagnosticeerd werd is verrassend. Dergelijk resultaat na zo'n korte studietermijn valt immers niet te rijmen met de resultaten van andere interventies. Zo was in een recente studie bij personen met gestoorde glucosetolerantie de cumulatieve incidentie om over een termijn van 20 jaar type 2-diabetes te ontwikkelen 80% in de groep met leefstijlaanpassingen t.o.v. 93% in een controlegroep². Opvallend in de huidige studie is trouwens ook dat voor de patiënten in de placebogroep alle parameters consistent verslechterden niettegenstaande ook zij educatie rond levensstijl hadden gekregen. Het is evenwel niet duidelijk of deze verslechtering significant was. Daarom dienen we ondanks de goede methodologische kwaliteit van dit onderzoek kritisch te blijven bij de interpretatie van de bekomen resultaten. De onderzoekers delen deze bezorgdheid. Zij stellen zich terecht vragen over mogelijke bias door etnisch bepaalde factoren. De studie werd immers uitgevoerd met een erg kleine, etnisch specifieke studiegroep. Risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes zijn in de Thaise populatie ruim aanwezig en dit lijkt zelfs extra het geval te zijn voor de in deze studie gebruikte populatie¹⁰. Bovendien is deze eerste RCT over het effect van curcumine in slechts 1 studiecentrum uitgevoerd. Al deze argumenten kunnen het effect van curcumine in positieve zin vertekend hebben.

Besluiten dat curcumine een wondermiddel is in de preventie van type 2-diabetes bij alle patiënten met pre-diabetes is dus erg voorbarig. Dit neemt echter niet weg dat men gezien de degelijkheid van het onderzoek de resultaten ernstig moet nemen.

De consistentie van de resultaten tussen zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaten suggereren immers dat er een onderliggend biochemisch mechanisme werkzaam is. Mogelijks krijgt curcumine ooit een wetenschappelijk onderbouwde plaats in de strijd tegen diabetes, maar eerst dient onderzoek over langere termijn en met grotere en meer diverse groepen uitgevoerd te worden. Hierbij zal het ook belangrijk zijn rekening te houden met het feit dat curcumine bestaat uit een mengsel van 3 curcuminoïden: curcumine (70-75%), demethoxycurcumine (15-20%) en bisdemethoxycurcumine (5-10%). Herkomst en samenstelling van het preparaat, alsook factoren die de biologische beschikbaarheid van persoon tot persoon bepalen moeten dus in toekomstig onderzoek geïmplementeerd worden.

Besluit van Minerva

Deze studie van goede methodologische kwaliteit besluit dat curcumine een veilig en doeltreffend middel kan zijn ter preventie van de ontwikkeling van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. Langere termijnstudies bij grotere en meer diverse populaties moeten de bekomen resultaten bevestigen alvorens we curcumine een plaats kunnen geven als preventief middel tegen type 2-diabetes.

Voor de praktijk

In het kader van diabetespreventie weerhouden zowel *Domus Medica*¹¹ als het Nederlands Huisartsen Genootschap¹² enkel leefstijlaanpassingen (gezonde voeding, voldoende lichaamsbeweging) als preventief middel ter voorkoming van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. Deze studie toont aan dat curcumine een nuttig middel kan zijn ter preventie van de ontwikkeling van type 2-diabetes bij pre-diabetespatiënten. In afwachting van langere termijnstudies bij grotere en meer diverse populaties blijven de huidige aanbevelingen geldig.

Referenties

- Chevalier P, Laekeman G. [Editoriaal] Gedragsverandering bij de patiënt: rol van huisarts en apotheker. *Minerva* 2012;11(3):27.
- De Cort P. Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie. *Minerva* 2010;9(3):30-1.
- Kochhar KP. Dietary spices in health and diseases (II). *Indian J Physiol Pharmacol* 2008;52:327-54.
- Hsu CY, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol* 2007;595:471-80.
- Collins M, McFarlane JR. An exploratory study into the effectiveness of a combination of traditional Chinese herbs in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:945-6.
- Yeh CY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1277-94.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01052025>
- Aekplakorn W, Bunnag P, Woodward M, et al. A risk score for predicting incident diabetes in the Thai population. *Diabetes Care* 2006;29:1872-77.
- Wens J, Snaert P, Nobels F, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Diabetes Mellitus type 2. Berchem/Gent. WVVH/VDV, 2005.
- Rutten GE, De Crauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2.