



De essentie van de SFD en de EASD

Dr. Dominique-Jean Bouilliez

Diabetes, type 1 en type 2, heeft epidemische proporties aangenomen. Er wordt dan ook veel onderzoek naar verricht, waarvan verslag werd uitgebracht op twee recente virtuele congressen. De belangrijke punten van het congres van de SFD werden samengevat door prof. Martin Buysschaert (UCL, voorzitter van het wetenschappelijk comité van het congres van de *Société Francophone du Diabète*) en die van het congres van de EASD door prof. Chantal Mathieu (KU Leuven, vicevoorzitter van de *European Association for the Study of Diabetes*). Ze worden voorzien van commentaar door prof. Régis Radermecker (ULg) en Christophe De Block (UZ Antwerpen) in een webinar dat werd georganiseerd door de uitgever van *Bloedvaten, Hart, Longen*. Wat te onthouden?



Prof. Martin Buysschaert
(UCL)



Prof. Chantal Mathieu
(KU Leuven)



Prof. Régis Radermecker (ULg)



Prof. Christophe
De Block (UZ Antwerpen)

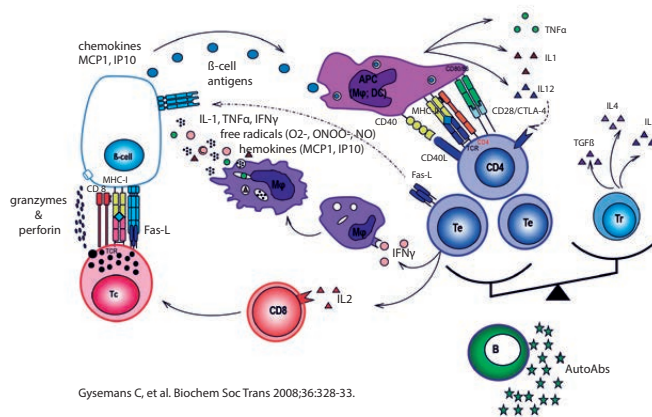
Het beste van de SFD

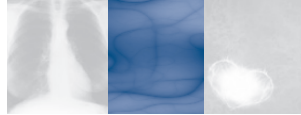
Type 1-diabetes genezen: tussen hoop en illusie

Type 1-diabetes is een auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door vernietiging van de bètacellen van de pancreaseilandjes die insuline afscheiden. De oorzaak van type 1-diabetes is nog niet volledig opgehelderd, maar algemeen wordt aangenomen dat type 1-diabetes wordt veroorzaakt door een combinatie van genetische aanleg en complexe omgevingsfactoren die nog moeten worden achterhaald of bevestigd (Figuur 1).

Figuur 1:

Hoe worden de bètacellen vernietigd bij type 1-diabetes?





METABOLISME

Er wordt momenteel veel onderzoek verricht naar bètacellen in de hoop type 1-diabetes uiteindelijk te kunnen genezen, aldus prof. Chantal Mathieu tijdens de plenaire sessie van het virtuele congres van de *Société Francophone du Diabète* (SFD). Bètacellen blijken een rol te spelen bij de pathofysiologie van type 1-diabetes en blijken afwijkingen te vertonen waardoor ze vatbaarder worden voor bepaalde stoffen. Dat wordt afgeleid uit het feit dat de ouders van patiënten met type 1-diabetes en de patiënten zelf een kleine pancreas hebben en het feit dat patiënten die type 1-diabetes krijgen van meet af aan een kleinere hoeveelheid bètacellen hebben. Na de interventie van uitlokkende factoren uit het verlies van bètacellen zich in opeenvolgende perioden van vernietiging en regeneratie. Dat verklaart waarom de diagnose van type 1-diabetes soms op zeer jonge leeftijd (vanaf de leeftijd van één jaar) wordt gesteld en soms pas later, na de leeftijd van 40 jaar bijvoorbeeld. Momenteel wordt aangenomen dat het verlies van functionele bètacellen tijdelijk op korte termijn kan worden stilgelegd door een interventie op het immuunsysteem met CTLA-4-antagonisten, CD20-antagonisten, antithymocytenoglobulines en CD3-antistoffen. In een muizenmodel leverden antithymocytenoglobulines en CD3-antistoffen de beste resultaten op. Dat is ook zo bij de mens, maar het effect is tijdelijk. *"Er werden enkele studies op touw gezet om de tolerantie tegen bètacellen te herstellen en een langdurig effect te verkrijgen; zonder grote resultaten bij de mens, behalve misschien met een combinatie van geneesmiddelen die bètacellen resistenter maken en aspecifieke immunomodulerende middelen (zoals liraglutide + IL-21-antagonist),"* zegt prof. Buysschaert, *"maar die combinatie biedt hooguit een tijdelijke bescherming."*

"Het wordt almaar duidelijker dat factoren die inwerken op het immuunsysteem belangrijk zijn bij de pathofysiologie van type 1-diabetes, maar we weten nog altijd niet welke de uitlokkende factoren zijn: virussen (coxsackie, rubella), voedingsfactoren (geen borstvoeding), omgevingsfactoren (microbiota), enz."

Prof. Régis Radermecker

In gut we trust...

Tal van publicaties beschrijven verschillen in de samenstelling van de microbiota tussen gezonde mensen en patiënten met bepaalde aandoeningen zoals neurodegeneratieve aandoeningen, diabetes, insulineresistentie, inflammatoire darmaandoeningen, eczeem en artritis. Concreet gaat het om een geringere bacteriële diversiteit. Oorzaak of gevolg? Dat weten we nog niet. Er zijn evenwel aanwijzingen dat *Akkermansia muciniphila* daarbij meespeelt. *Akkermansia muciniphila* is een bacterie die in 2004 werd ontdekt en waarvan de hoeveelheid daalt na toediening van een vetrijke voeding aan proefdieren, ook als de muizen genetisch zwaarlijvig zijn. Er werden al meer dan 1.000 artikels gepubliceerd over die bacterie. De meeste daarvan werden uitgevoerd bij proefdieren of *in vitro*. Om technische redenen is het moeilijk om de resultaten van die studies door te trekken naar de mens, maar alle studies wijzen toch in dezelfde zin. *"In 2017 werd aan de UCL de eerste verkennende studie bij de mens gestart om na te gaan of het al dan niet gaat om een oorzakelijke verband, meer bepaald bij vrijwilligers met een metabool syndroom"*, zegt prof. Buysschaert. In die studie ging toediening van de gepasteuriseerde bacterie een toename van verschillende cardiovasculaire risicofactoren tegen in vergelijking met een placebo. Maar er zouden nog andere bacteriën, zoals *Subdoligranulum*, kunnen meespelen. Aanwezigheid van

Subdoligranulum in een normale hoeveelheid blijkt te wijzen op metabole gezondheid. *"Ook al is het weinig waarschijnlijk dat het microbiom diabetes kan genezen, toch moeten we de microbiota beter analyseren omdat die de werkzaamheid van bestaande geneesmiddelen in specifieke situaties zou kunnen verhogen. Het verhaal is dus nog niet ten einde"*, concludeerde prof. Patrice Cani (UCL).

"Prof. Patrice Cani beklemtoont dat een correlatie niet per se wijst op een oorzakelijk verband. Met andere woorden, zelfs als de resultaten bemoedigend zijn, de waarde ervan is beperkt. We kunnen zeker (nog) niet stellen dat een interventie op de microbiota het ziekteverloop zal beïnvloeden."

Prof. Régis Radermecker

CORONADO of impact van covid-19 bij diabetespatiënten

De CORONADO-studie is een retro- en prospectief, Frans nationaal multicentrisch cohortonderzoek dat werd uitgevoerd bij diabetespatiënten of patiënten met een $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ die tussen 10 maart en 10 april 2020 in het ziekenhuis werden opgenomen wegens covid-19. De studie werd uitgevoerd om na te gaan of diabetespatiënten vatbaarder zijn voor het virus en een ernstigere ziekte ontwikkelen in geval van infectie. Ook hebben de vorsers proberen te achterhalen of diabetespatiënten prognostisch ongunstige risicofactoren vertonen in het geval van een ernstigere infectie. Op het congres van de SFD werden de resultaten na 28 dagen gepresenteerd. 50% van de patiënten die in het ziekenhuis waren opgenomen, was uit het ziekenhuis ontslagen, 20% was overleden en 12% verbleef nog altijd in het ziekenhuis. De prognostisch ongunstige risicofactoren

wat overlijden of ontslag uit het ziekenhuis betreft, waren vergelijkbaar met die in de algemene bevolking, namelijk de leeftijd, dyspneu, gestoorde levertests, een hoog aantal leukocyten, een verhoogd CRP-gehalte en, specifiek voor diabetespatiënten, een microangiopathie. De prognostisch gunstige risicofactoren wat overlijden of ontslag uit het ziekenhuis betreft, waren een behandeling met metformine en de duur van de symptomen. Het HbA_{1c}-gehalte bleek geen duidelijke prognostische waarde te hebben.

"Het is niet omdat de glykemie niet bepalend is voor de ernst van de ziekte, dat ze niet onder controle hoeft te worden gebracht."

Prof. Régis Radermecker

Hartfalen en diabetes

Diabetes is een risicofactor voor hartfalen en een prognostisch ongunstige factor bij

patiënten met hartfalen. De pathofysiologie van hartfalen bij diabetespatiënten is complex. Het risico en de prognose van hartfalen worden overigens vaak, zo niet stelselmatig onvoldoende geëvalueerd bij diabetespatiënten. Diabetes verhoogt het risico op hartfalen met een verminderde of een gevrijwaarde linkerventrieklejectiefractie en is prognostisch ongunstig zowel tijdens de acute fase van het hartfalen als op lange termijn. Het is dan ook belangrijk preklinisch hartfalen tijdig op te sporen met biomarkers (echografie, ecg, BNP, hsCRP, MRI, enz.) en daarnaast cardiovasculaire accidenten en overlijden te voorkomen. SGLT2-remmers voorkomen het optreden van hartfalen bij diabetespatiënten met een

"Een belangrijke boodschap wat SGLT2-remmers betreft is dat voor de allereerste keer in de diabetologie is aangetoond dat een geneesmiddel de morbiditeit en de mortaliteit verlaagt."

Prof. Régis Radermecker

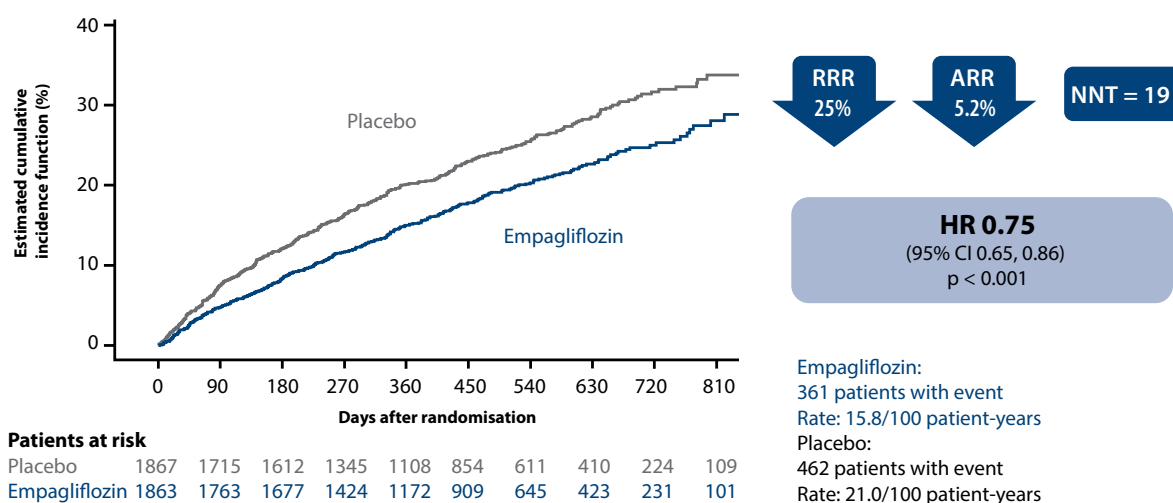
bestaande hart- en vaataandoening en verbeteren de prognose (en de totale sterfte en de sterfte aan hartfalen) bij patiënten met hartfalen, ook als ze geen diabetes hebben.

EASD: enkele hoogtepunten EMPEROR en gliflozines bij hartfalen

"De incidentie en de frequentie van hartfalen en nierziekten stijgen in de algemene bevolking, gedeeltelijk als gevolg van de vergrijzing en de diabetesepidemie", aldus prof. Chantal Mathieu. Tot de publicatie van de DAPA-HF-studie werd hartfalen met een verminderde linkerventrieklejectiefractie (LVEF) enkel behandeld met remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. Die vaststelling werd ruim bijgetreden door de EMPEROR-studie met empagliflozine, een SGLT2-remmer (remmer van de natrium-glucose-cotransporter 2). Die placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 3.730 patiënten met chronisch hartfalen en een verminderde LVEF ($\leq 40\%$) met of zonder diabetes. In die

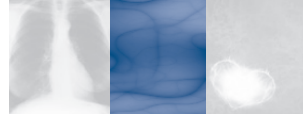
Figuur 2:

Samengesteld eindpunt van overlijden of ziekenhuisopname wegens hartfalen.



Cox regression model including covariates age, baseline eGFR, geographic region, baseline diabetes status, sex, LVEF and treatment.
CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction; NNT, number needed to treat

EASD virtual meeting 2020 - session: 'Empagliflozin for the chronic heart failure and a reduced ejection fraction in patients with and without diabetes: primary results of the EMPEROR-Reduced trial'



METABOLISME

studie werd een significante daling van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames wegens hartdecompensatie met 25% gemeten (Figuur 2). In de EMPEROR-studie werden bij die patiënten ook een tragere achteruitgang van de nierfunctie en een lagere incidentie van terminaal nierfalen waargenomen.

"SGLT2-remmers zijn doeltreffend bij de preventie van hartfalen en verdere achteruitgang van de nierfunctie bij nierinsufficiëntie, ook bij patiënten zonder diabetes. We moeten er dus goed voor zorgen dat risicopatiënten of patiënten met symptomen van hartfalen de beste behandeling krijgen."

Prof. Christophe De Block

DAPA CKD: dapagliflozine beschermt de nieren

Een andere grote studie is de DAPA CKD-studie, die dapagliflozine 10mg heeft vergeleken met een placebo bij 4.304 patiënten met nierinsufficiëntie ($eGFR \geq 25$ en $\leq 75 \text{ ml/min/1,73m}^2$) en een albumine-creatinineverhouding in de urine $\geq 200 \text{ mg/g}$ en $\leq 5.000 \text{ mg/g}$ die sinds minstens 4 weken een ACE-remmer of een sartaan kregen in de maximale getolereerde dosering. De studie werd stopgezet na een mediane follow-up van 2,4 jaar omdat dapagliflozine een significant beter effect had op het primaire eindpunt, een samengesteld eindpunt van achteruitgang van de nierfunctie (gedefinieerd als een daling van de $GFR \geq 50\%$ bevestigd na ≥ 28 dagen), terminaal nierfalen ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, noodzaak tot dialyse of niertransplantatie bevestigd na ≥ 28 dagen) en overlijden als gevolg van

"Op grond van de resultaten van de DAPA CKD-studie en andere studies is nu een holistische aanpak van type 2-diabetes mogelijk, die niet meer alleen gefocust is op de glykemie. Dat is toch wel revolutionair."

Prof. Christophe De Block

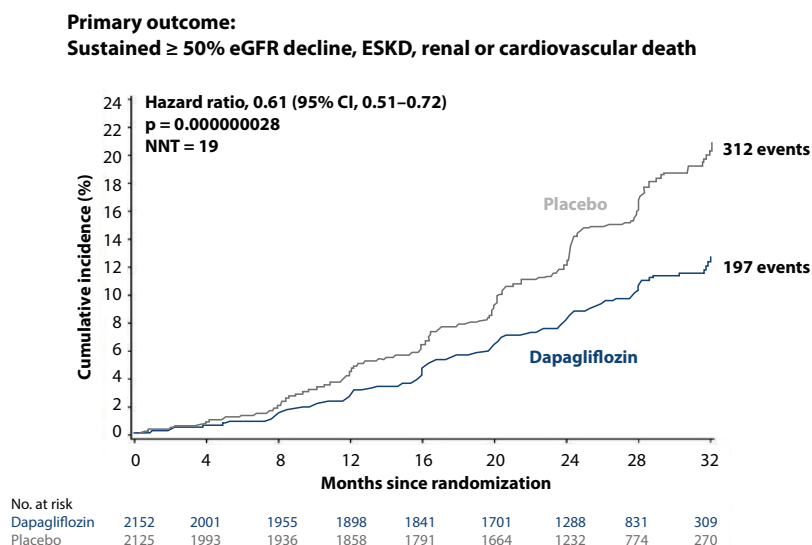
een cardiovasculair of een nierprobleem (Figuur 3). "In de DAPA CKD-studie werden ook een daling van de incidentie van een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames wegens hartdecompensatie en een betere overleving waargenomen", constateert prof. Mathieu.

Icodec: een insuline die eenmaal per week wordt toegediend

Julio Rosenstock heeft de resultaten gepresenteerd van een pivotale fase II-studie met insuline icodec, een insuline die eenmaal per

Figuur 3:

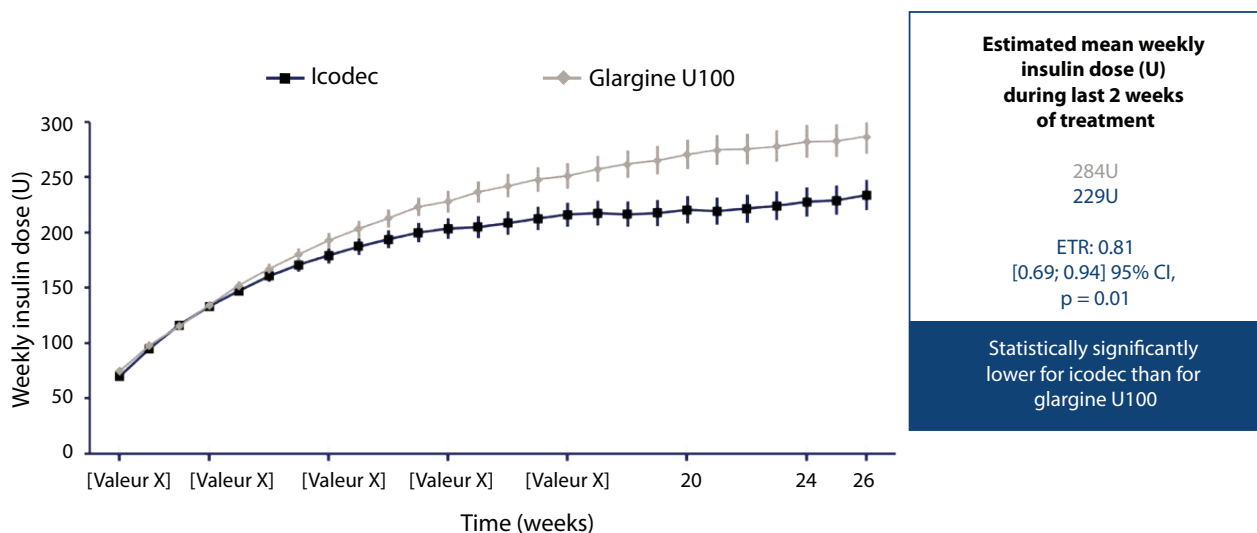
Primair eindpunt (achteruitgang van de nierfunctie, terminaal nierfalen of overlijden als gevolg van een cardiovasculair of een nierprobleem).



Heerspink HJL, et al. Presented at ESC 2020.

Figuur 4:
Wekelijkse insulinedosis.

Efficacy and safety in icodec phase 2 trial in insulin-naïve patients with T2D



The log-transformed response during the last two weeks of treatment was analysed using an analysis of variance model (trial product estimand). Full analysis set. Observed data are geometric mean (symbol) and mean $\pm$ standard error to the mean on log-scale back transformed (error bars). ETR: Icodec - glargine U100. ETR, estimated treatment ratio; U, unit(s).

Rosenstock J, et al. 2020 ADA Scientific Sessions 238-OR.

"We weten nog niet goed welke patiënten met type 1-diabetes daar het meeste baat bij zullen vinden, maar we kunnen ons best voorstellen dat jonge patiënten met een zeer actief sociaal en beroepsleven zich veel meer aangesproken zullen voelen door die nieuwe insuline, ook al omdat het risico op hypoglykemie niet hoger blijkt te zijn dan met andere basale insulines."

Prof. Christophe De Block

week wordt geïnjecteerd. Insuline icodec verlaagde het HbA_{1c}-gehalte minstens even goed als insuline glargine ($p = 0,08$) na een

follow-up van 26 weken, met echter een significant lagere insulinedosis per week ($p = 0,01$) (Figuur 4) en zonder een hoger aantal of langere episoden van graad 3-hypoglykemie.

EVOLVE: geruststellende gegevens over toediening van insuline detemir tijdens de zwangerschap

Deze prospectieve, niet-interventionele, multinationale studie werd uitgevoerd bij 1.457 zwangere vrouwen met diabetes (van wie er 727 werden behandeld met insuline detemir) in 92 centra in 17 landen.

De frequentie van ernstige aangeboren misvormingen en de peri- of neonatale sterfte waren niet hoger met insuline detemir dan met de andere insulines.

"Die gegevens zouden de eerstelijnsartsen ertoe moeten aanzetten patiënten met type 1-diabetes of type 2-diabetes die zwanger worden, sneller te verwijzen naar een endocrinoloog om de glykemie zo lang mogelijk tussen 60 en 150mg/dl te houden."

Prof. Christophe De Block