

INTERNE GENEESKUNDE

JAARGANG 2 - NR 1 - 2011

AUTEUR

VRAAG

Dr. A. Kooy, internist vasculaire geneeskunde, Ziekenhuis Bethesda en Bethesda Diabetes Research Centrum, Hoogeveen

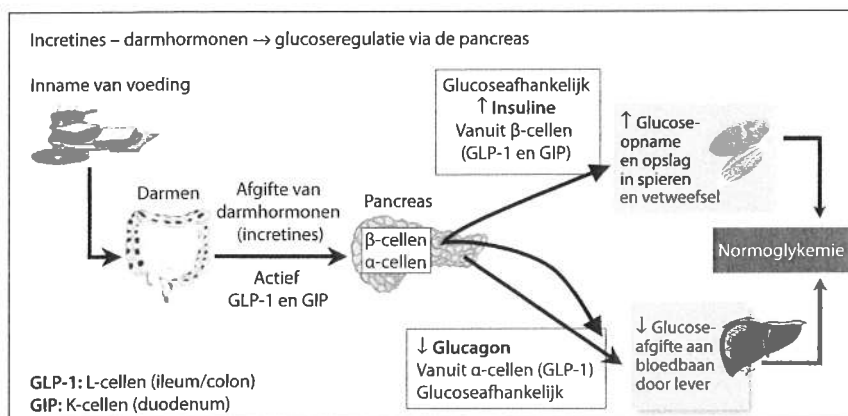
Wat zijn de cardiometabole effecten van behandelstrategieën via het incretinesysteem?

ANTWOORD

Het incretinesysteem en de mogelijkheid tot modulatie daarvan

Al decennia is bekend dat orale glucose-inname een grotere insulinerespons geeft dan een gelijkwaardige intraveneuze glucosetoediening, pleitend voor een bijdrage van het darmstelsel aan de glucosehuishouding.¹ Dit zogenoemde incretine-effect is voor ongeveer 50% verantwoordelijk voor de postprandiale insulineafgifte.² Darmhormonen (incretines) dirigeren glucoseafhankelijk de glucagonafgifte van de α -cel en de insulineafgifte van de β -cel (zie *figuur 1*). De bekendste darmhormonen zijn *glucagon like peptide type 1* (GLP-1) en *glucose dependent insulinotropic*

peptide (GIP). Beide worden geproduceerd in de darmwand. GLP-1 vooral in het ileum en colon, GIP vooral in het duodenum. Vervolgens worden ze aan de bloedbaan afgegeven en binnen enkele minuten weer afgebroken door het sleutelenzym *dipeptidyl peptidase type 4* (DPP-4). De afgifte van GLP-1 en GIP vindt vooral plaats tijdens en rond de maaltijd. Bij een (dreigende) hyperglykemie stimuleren beide de insulineafgifte en matigt GLP-1 de glucagonafgifte. Bij een (dreigende) hypoglykemie matigen beide darmhormonen de insulineafgifte en stimuleert GLP-1 de glucagonafgifte.^{3,4} Kennelijk sturen deze darmhormonen glucoseafhankelijk de insuline- en glucagonsecretie.



Figuur 1. Fysiologische glucoseafhankelijke werking van darmhormonen op de glucagonafgifte van de α -cel en de insulineafgifte van de β -cel.

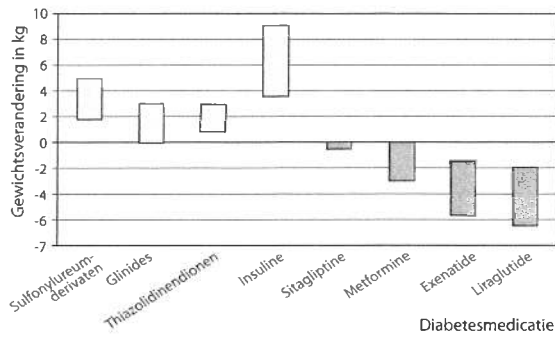
Bij diabetes mellitus type 2 ontstaat tijdens het beloop een tekort aan GLP-1 en resistentie voor GIP. Afbraakremming van incretines via blokkade van het sleutelenzym DPP-4 (DPP-4-remmers) en de toepassing van GLP-1-receptoragonisten zijn relatief nieuwe aangrijpingspunten voor behandeling (zie *tabel 1*). Beide klassen werken glucoseafhankelijk, geven geen dominante hyperinsulinemie, geen verhoogd risico op hypoglykemieën en geen gewichtstoename. DPP-4-remmers zijn gewichtsneutraal of geven een lichte gewichtsafname.⁵⁻⁷ GLP-1-receptoragonisten verlagen het gewicht met ongeveer 2-4 kg (zie *figuur 2*).⁸⁻¹¹ *Figuur 3* toont hoe de hoogte van de bereikte GLP-1-spiegels in het bloed bij de twee genoemde klassen geassocieerd zijn met de bereikte effecten, die direct en indirect cardiometabool van betekenis kunnen zijn.

Tabel 1. Behandel mogelijkheden aangrijpend op het incretinesysteem.

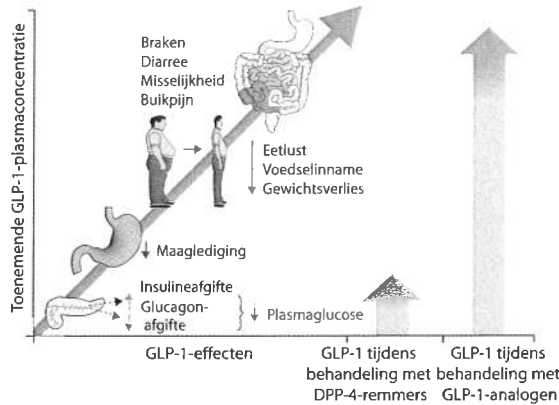
Kenmerken	GLP-1-receptoragonisten	DPP-4-remmers
Incretineconcentraties in bloed	farmacologisch	fysiologisch
Toedieningsvorm	injecties	tabletten
Portale glucosesensor	geen activatie	wel activatie
Gewicht	afname (2-4 kg)	gewichtsneutraal/lichte gewichtsafname
Misselijkheid	+ / ++	-
Maaglediging	afgenomen	niet afgenomen
Werkingsduur incretines	niet toegenomen	wel toegenomen
HbA _{1c} -reductie, afhankelijk van uitgangswaarden	0,8-1,8% (9-20 mmol/mol) Hb	0,7-1,6% (8-18 mmol/mol) Hb
Hypoglykemie	intrinsieke bescherming tegen hypoglykemie	intrinsieke bescherming tegen hypoglykemie
Bijwerkingen	gastro-intestinale klachten	nasofaryngitis, artritis
In Nederland beschikbare preparaten	exenatide, liraglutide	sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine

Figuur 2. Effecten van bloedglucoseverlagende medicatie op gewicht bij patiënten met diabetes mellitus type 2.

Naar: Mitri J, Hamdy O.¹² De gunstige effecten van liraglutide op het gewicht zijn vergelijkbaar met die van exenatide.¹¹ Insulinepreparaten hebben onderlinge verschillen in hun gewichtsvrhogende effecten.



Figuur 3. Effecten van GLP-1. GLP-1 heeft met gematigde, fysiologische spiegels belangrijke effecten op de α - en β -cellen in de alveesklieer. Hogere, farmacologische spiegels bij gebruik van GLP-1-analogen (liraglutide, exenatide) vertragen bovendien de maaglediging en verminderen de eetlust en voedselname. Hogere GLP-1-spiegels geven meer gastro-intestinale bijwerkingen.¹³



De potentiële betekenis van incretinemoderende behandelstrategieën voor de preventie en prognose van hart- en vaatziekten

Omdat gewichtstoename en hypoglykemieën samen gaan met een stijging van het cardiovasculaire risico, lijken behandelstrategieën via het incretinesysteem, die beide fenomenen helpen voorkomen, gunstig voor de preventie van hart- en vaatziekten.¹⁴⁻¹⁸ Daarnaast is de focus van het incretinesysteem op de postprandiale glucoseregulatie potentieel van meerwaarde, gezien de sterke associaties tussen postprandiale hyperglykemie en hart- en vaatziekten.^{19,20} Meerdere mechanismen zijn daarbij geponoerd, zoals toegenomen oxidatieve stress, verhoogde trombogeneiging, endotheeldisfunctie en abnormale vaatwandreactiviteit.²¹ De vraag is evenwel gerechtvaardigd of postprandiale hyperglykemie daarbij een *innocent marker* of een (zwaarwegende) causale factor is voor hart- en vaatziekten, naast bijvoorbeeld de toxische effecten van vrije vetzuren. Zowel GLP-1-receptoragonisten, als DPP-4-remmers tonen in verschillende diermodellen cardioprotectieve effecten met reductie van de infarctgrootte, verbetering van de linker- en rechterkamerfunctie en afname van de kans op een harttamponade.²²⁻²⁵ Vergelijkbare gunstige effecten worden ook gezien bij cardiale patiënten tijdens experimentele GLP-1-infusie en tijdens behandeling met sitagliptine.²⁶⁻²⁸ Het gaat hier evenwel om kleine studies. Bij deze eerste cardiovasculaire klinische uitkomsten wordt intensief gespeculeerd over de mechanismen. GLP-1 verhoogt via cardiale GLP-1-receptoren de insulinegevoeligheid en de glucoseopname door het myocard, onafhankelijk van insulinespiegels.²⁹ Daarnaast worden vertragende effecten beschreven van GLP-1 op de atherosclerose, atherotrombose en glycering, alsmede een verbetering van de endotheelcelfunctie en afname van de laaggradige vaatwandontsteking. Wisselende effecten zijn beschreven van GLP-1-analogen en DPP-4-remmers

op het vetspectrum (in bloed: toename van high-densitylipoproteïnen en afname van triglyceriden), alsmede op de bloeddruk met gemiddeld een geringe, maar klinisch relevante afname van de systolische en diastolische bloeddruk (2-3 mmHg) tijdens 24-uursbloeddrukmetingen, deels in afhankelijkheid van de gewichtseffecten.³⁰

Conclusie en toekomstperspectief

Via een intrinsieke bescherming tegen gewichtstoename en hypoglykemieën, alsmede via de focus op vooral de postprandiale glucoseregulatie, hebben GLP-1-analogen en DPP-4-remmers potentieel een gunstige invloed op de preventie van hart- en vaatziekten. Daarnaast zijn recentelijk gunstige directe effecten beschreven van GLP-1 (via analoge of DPP-4-remming) op het metabolisme van de hartspiercel, de vaatwandveroudering, de bloeddruk en het vetspectrum. De feitelijke betekenis van deze effecten lijken in kleine klinische studies met de eerste uitkomsten relevant te zijn. Evenwel zijn harde eindpuntstudies met liraglutide (LEADER), sitagliptine (TECOS), saxagliptine (SAVOR) en linagliptine (CAROLINA) nog onderweg voor een robuustere bewijsvoering op harde cardiovasculaire eindpunten.

Referenties

1. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ Jr., Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076-82.
2. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocrine Review* 1999;20:876-913.
3. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3:153-65.
4. Kooy A. Incretinen, nieuwe aanknopingspunten voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;44:49-55.
5. Barnett. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006;60:1454-70.
6. Idris I, Donnelly R. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a major new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:153-65.
7. Chia CW, Egan JM. Incretin-based therapies in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3703-16.
8. Gentilella R, Bianchi C, Rossi A, Rotella CM. Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:544-56.
9. Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BKS. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. *Diabet Med* 2009;26:837-46.
10. Madsbad S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEADER) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2009;4:119-29.
11. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEADER-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
12. Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight. A review. *Exp Opin Drug Safety* 2009;8:573-84.
13. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *Lancet* 2009;373:438-9.
14. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3263-71.
15. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006;444:875-80.
16. Kooy A. Sulfonylureum derivaten zijn obsoleet bij een BMI > 35 kg/m² (of eigenlijk al bij een BMI > 25 kg/m²?). *Ned Tijdschr Diabetol* 2010;8:27-34.
17. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, De Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
18. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD Study. *BMJ* 2010;340:b4909.
19. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 2001;44:2107-14.
20. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes

- mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:813-9.
21. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
 22. Timmers L, Henriques JP, De Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:501-10.
 23. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009;58:975-83.
 24. Sauv e M, Ban K, Momen MA, Zhou YQ, Henkelman RM, Husain M, et al. Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl peptidase-4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2010;59:1063-73.
 25. Ye Y, Keyes, KT, Zhang C, Perez-Polo JR, Lin Y, Birnbaum Y. The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;298:H1454-65.
 26. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004;109:962-5.
 27. Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4-inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:195-201.
 28. Theiss HD, Brenner C, Engelmann MG, Zaruba MM, Huber B, Henschel V, et al. Safety and efficacy of sitagliptin plus granulocyte-colony-stimulating factor in patients suffering from acute myocardial infarction (SITAGRAMI trial) - rationale design and first interim analysis. *Int J Cardiol* 2010;145:282-4.
 29. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelia L, et al. Recombinant GLP-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-61.
 30. Anagnostis P, Athyros, Adamidou, Panagiotou A, Kita M, Karagiannis A, et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:302-12.

Heeft u een vraag die u graag wilt laten beantwoorden door
 Spreekuur Interne Geneeskunde, stuur deze dan naar spreekuur@bsl.nl.
 Graag met vermelding van uw naam en functie.

Colofon

Spreekuur Interne geneeskunde

Wordt minimaal 4 maal per jaar gratis gezonden aan internisten
 (in opleiding).

spreekuur@bsl.nl

Uitgever

Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media b.v.
 Postbus 246 – 3990 GA Houten

Adreswijzigingen

adres_wijziging@bsl.nl

Advertentieverkoop

Hafize Guven-Onder, 030-6383975
 e-mail: h.guven@bsl.nl
 Paul Bakker, 030-6383928
 e-mail: paul.bakker@bsl.nl

De standaardpublicatievoorwaarden zijn in te zien op www.bsl.nl of kunnen bij de uitgever worden opgevraagd.
 Het overnemen en vermenigvuldigen van artikelen en berichten uit dit tijdschrift is slechts toegestaan met bronvermelding en na schriftelijke toestemming van de uitgever.
 De inhoud van deze publicatie geeft de inzichten weer van de auteur en niet noodzakelijk die van de adverteerder of de uitgever.

Copyright 2011 - ISSN 2210-2019

