

## Samenvatting voor de geïnteresseerde leek

Gedurende de laatste decades is diabetes mellitus type 2 (DM2) veranderd van een relatief onschuldige aandoening van de, met name de oudere, mens in een ziekte die een gevaar is voor de volksgezondheid. Door verandering in levensstijl neemt het aantal mensen met DM2 zeer snel toe, niet alleen in de westerse wereld, maar juist ook in opkomende economieën. De Wereldgezondheidsorganisatie van de Verenigde Naties (WHO) heeft berekend dat er in het jaar 2030 wereldwijd 350 miljoen mensen met DM2 zullen zijn. Voor Nederland is berekend dat het aantal mensen met DM2 zal toenemen van 670.000 in 2008 naar ongeveer 1.3 miljoen in 2025.

### *Wat is diabetes mellitus type 2?*

DM2 is een progressieve ziekte van de koolhydraatstofwisseling. De koolhydraatstofwisseling is een belangrijk proces, waarmee het lichaam energie maakt. In dit proces spelen een aantal in het bloed circulerende voedingsstoffen en hormonen (signaalstoffen) een belangrijke rol. Glucose (suiker) is een voedingsstof die in de lichaamscellen wordt gebruikt om energie te verkrijgen. Om glucose vanuit de bloedbaan in de lichaamscel te krijgen is het hormoon insuline nodig. Insuline wordt aangemaakt door de zogenaamde beta-cellen in de alvleesklier. In de normale situatie zal na het eten van een maaltijd de hoeveelheid glucose in het bloed stijgen. De alvleesklier zal hierop een stijging van de hoeveelheid glucose in het bloed waarnemen. Deze stijging is voor de alvleesklier het signaal om insuline uit te scheiden. Door het loslaten van insuline in de bloedbaan zal glucose de cel in worden getransporteerd, waarna de glucose kan worden gebruikt voor de productie van energie. Bij mensen met DM2 is deze koolhydraatstofwisseling op twee manieren verstoord:

- zij zijn ongevoeliger voor de werking van het hormoon insuline
- zij kunnen onvoldoende insuline produceren om deze ongevoeligheid te compenseren.

### *Insulinegevoeligheid en insuline-afgifte*

In de westerse consumptiemaatschappij eten we meer voedingsstoffen dan nodig is voor normaal functioneren van het menselijk lichaam. Het overschot aan voedingsstoffen wordt door het lichaam opgeslagen in vetcellen en daar bewaard voor tijden waarin minder voedingsstoffen beschikbaar zijn (periodes van schaarste en honger). Het gevolg hiervan is dat het lichaamsgewicht, en met name het lichaamsvetgehalte, toeneemt. Naast deze opslagfunctie voor energie maken vetcellen allerlei signaalstoffen

aan. Deze signaalstoffen zijn belangrijk voor de regulering van o.a. de voedingstoestand van het lichaam. Een aantal van de, door vetcellen gemaakte, signaalstoffen hebben echter een schadelijk effect als zij in overvloed gemaakt worden. Een van deze (schadelijke) effecten is dat zij de werking van het hormoon insuline verminderen. Wij noemen dit insuline ongevoeligheid of insulineresistentie. Door deze ongevoeligheid is meer insuline nodig om dezelfde hoeveelheid glucose uit het bloed de cel in te transporteren en het bloedglucosegehalte binnen de normaalwaarden te houden. Onderzoek laat zien dat mensen met overgewicht en obesitas hogere insuline waarden in het bloed hebben in vergelijking met mensen zonder overgewicht. Op deze manier zijn zij in staat normale bloedglucose waarden in stand te houden. Dit geldt voor de meeste mensen met overgewicht: door meer insuline te produceren en af te geven zullen deze mensen normale bloedglucose waarden houden en geen DM2 ontwikkelen. Echter niet alle mensen zijn in staat om voldoende insuline vanuit de alvleesklier te produceren en op deze manier voldoende te compenseren voor de ontstane ongevoeligheid voor het hormoon insuline. Wat hiervan de precieze oorzaak is, is nog niet bekend, maar een erfelijke aanleg lijkt een belangrijke rol te spelen. Als gevolg van het onvermogen de insulineresistentie te compenseren met een verhoogde uitscheiding van insuline door de alvleesklier zal uiteindelijk het bloedglucosegehalte stijgen en DM2 ontstaan.

### *Traditionele behandeling*

De hoeksteen van de behandeling van DM2 is verandering van leefgewoonte. Hiermee bedoelen we minder eten en meer bewegen. Hierdoor zal lichaamsgewicht afnemen en, als gevolg hiervan, zal de gevoeligheid van het lichaam voor het hormoon insuline weer toenemen. Gezamenlijk leidt dit tot een afname van het bloedglucosegehalte. Echter voor veel mensen met DM2 zal deze aanpak onvoldoende effect hebben en zal een behandeling met geneesmiddelen noodzakelijk zijn.

Traditioneel beschikbare geneesmiddelen voor de behandeling van DM2 proberen het bloedglucosegehalte binnen de daarvoor geldende normaalwaarden te houden. Dit doen zij op een aantal manieren. Sommige geneesmiddelen proberen de gevoeligheid van het lichaam voor het hormoon insuline te vergroten, andere geneesmiddelen proberen de hoeveelheid insuline die door de alvleesklier wordt afgegeven te vergroten. Het gevolg van beide manieren is dat het bloedglucosegehalte zal dalen. Studies in grote groepen mensen met DM2 laten echter zien dat deze traditionele geneesmiddelen het progressieve karakter van DM2 niet ongedaan kunnen maken. Gedurende het ziektebeloop zal op den duur de

dosering van de gebruikte geneesmiddelen moeten worden verhoogd. Vaak moeten meerdere geneesmiddelen worden gecombineerd om het bloedglucosegehalte binnen de daarvoor geldende normaalwaarden te houden. Deze aanpak, in combinatie met de eerder genoemde verandering van leefgewoonte, kan lang voldoende resultaat hebben. Helaas zal voor een groot deel van de mensen deze behandeling niet voldoende zijn, waardoor uiteindelijk insuline zal moeten worden geïnjecteerd. Daarnaast laten studies zien dat de huidig beschikbare traditionele geneesmiddelen de aan DM2 gerelateerde complicaties, zoals hart- en vaatziekten, onvoldoende voorkomen. Daarom zijn nieuwe geneesmiddelen noodzakelijk die het progressieve karakter en de complicaties van DM2 kunnen voorkomen.

### *Glucagonachtig peptide-1 (GLP-1)*

Zoals eerder aangegeven zal na een maaltijd het glucosegehalte in het bloed stijgen, waarna de alveesklier het hormoon insuline aan de bloedbaan zal afgeven. Dit is een gecompliceerd proces, waar meerdere signaalstoffen, maar ook b.v. het zenuwstelsel, een rol in spelen. Een van de signaalstoffen die een belangrijke rol speelt in de regulatie van de insulineproductie en -afgifte na een maaltijd is de signaalstof glucagonachtig peptide-1, ook wel GLP-1 genoemd. GLP-1 wordt na de maaltijd in delen van de darm aan de bloedbaan afgegeven. In de alveesklier zal dit afgegeven GLP-1 de aanmaak en afgifte van insuline stimuleren. Wetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat de GLP-1 productie bij mensen met DM2 is verminderd vergeleken met gezonde mensen. Echter, de werking van GLP-1 in de alveesklier van mensen met DM2 is ongestoord. Dit heeft er toe geleid dat er GLP-1 achtige stoffen zijn ontwikkeld die als geneesmiddel kunnen worden gebruikt voor de behandeling van mensen met DM2. Het in dit proefschrift gebruikte geneesmiddel exenatide is zo'n, van GLP-1 afgeleide, stof.

### *Exenatide*

Exenatide lijkt erg op GLP-1 zoals dat door de mens wordt gemaakt. Het is echter op een aantal punten verschillend, waardoor het een langere werkingsduur heeft (i.v.m. menselijk GLP-1). Wetenschappelijk onderzoek bij knaagdieren met DM2 heeft laten zien dat exenatide mogelijk de insulineproductie door de beta-cellen in de alveesklier zou kunnen herstellen. Of behandeling met exenatide het progressieve karakter van DM2 ook in mensen gunstig zou kunnen beïnvloeden was bij aanvang van het in dit proefschrift beschreven onderzoek nog niet geheel duidelijk. Echter, eerder verricht wetenschappelijk onderzoek heeft laten zien dat behandeling van mensen met DM2 met exenatide leidt tot een acute

toename van insulineproductie door de alvleesklier. Als gevolg hiervan zal exenatidebehandeling in mensen met DM2 het bloedglucosegehalte verlagen. Naast deze gunstige effecten op de insulineproductie en bloedglucosegehalte toonde onderzoek ook aan dat mensen die met exenatide behandeld werden, minder gingen eten en hierdoor lichaamsgewicht verloren. Vermindering van lichaamsgewicht is in mensen met DM2 een belangrijke stap voor het verminderen van de kans op hart- en vaatziekten. Zoals eerder gezegd, is het met traditionele geneesmiddelen niet mogelijk het progressieve karakter van DM2 een halt toe te roepen. Na de ontdekking van de nieuwe, op GLP-1 gebaseerde, geneesmiddelen rees de vraag of dit met deze nieuwe groep geneesmiddelen wel tot de mogelijkheden behoorde.

Bovenstaande leidde tot het in dit proefschrift beschreven onderzoek. De belangrijkste onderzoeksvragen van de studies beschreven in dit proefschrift waren:

1. Leidt behandeling met exenatide, gedurende 1, dan wel 3 jaar, in mensen met DM2 tot een verbetering in insuline-afgifte?
2. Zo ja, blijft deze verbetering in insuline-afgifte bestaan na het staken van de behandeling met exenatide?

Daarnaast hebben wij geprobeerd antwoord op vier additionele vragen te verkrijgen.

1. Leidt behandeling met exenatide tot een gunstige beïnvloeding van de koolhydraat- en vetstofwisseling na een maaltijd?
2. Leidt behandeling met exenatide tot een verandering in lichaamssamenstelling en -vetgehalte?
3. Leidt behandeling met exenatide tot een gunstige beïnvloeding van stoffen in het bloed die samenhangen met het risico op hart- en vaatziekten?
4. Is behandeling met exenatide veilig?

Om deze onderzoeksvragen te beantwoorden werden 69 mensen (45 mannen en 24 vrouwen) met DM2 door loting toegewezen aan een behandeling met exenatide (36 mensen) of insuline glargine (33 mensen). Alleen mensen die behandeld werden met het orale bloedglucose verlagende geneesmiddel metformine werden tot de studie toegelaten. Daarnaast moest het bloedglucosegehalte van de deelnemers, ondanks de behandeling met metformine, bij aanvang van de studie niet binnen internationaal gestelde behandeldoelen (HbA1c <6.6%) zijn.

Er werd gekozen om exenatide te vergelijken met het langwerkende insulinepreparaat glargine. Insuline glargine wordt in de regel

voorgeschreven als de behandeling met orale geneesmiddelen alleen onvoldoende behandel-effect laten zien.

Deelnemers werden gedurende 1 jaar behandeld met exenatide of insuline glargine. Aan het einde van de behandelperiode werd de studiemedicatie gestaakt en werden de deelnemers gedurende 12 weken alleen nog behandeld met metformine. Voor en na de behandelperiode, en gedurende de 12 weken met alleen metformine behandeling, werd het effect van de behandeling op de bovengenoemde onderzoeksvragen gemeten.

In **hoofdstuk 2** werd het effect van 1 jaar behandeling met exenatide op insuline-afgifte, bloedglucosegehalte, lichaamsgewicht en insulinegevoeligheid onderzocht. In vergelijking met insuline glargine zagen wij een toename van de insuline-afgifte en een afname van het lichaamsgewicht. Het bloedglucosegehalte verbeterde in gelijke mate in de exenatide en de insuline glargine behandelde mensen. Er werd geen verschil in bloedglucosegehalte waargenomen tussen de twee behandelgroepen. Na het staken van de behandeling met exenatide, of insuline glargine, was er geen effect op de insuline-afgifte meer waarneembaar, gemeten vier weken na het stoppen van de studiemedicatie. Interessant was de bevinding dat de insulinegevoeligheid in de mensen behandeld met exenatide verbetert in vergelijking met de mensen behandeld met insuline glargine. Dit effect was mogelijk een gevolg van de nog steeds waarneembare afname in lichaamsgewicht, vier weken na het staken van de studiemedicatie. Het bloedglucosegehalte verslechterde geleidelijk gedurende de periode waarin de studiemedicatie was gestopt. Twaalf weken na het stoppen van de studiemedicatie was het bloedglucosegehalte gelijk aan het gehalte voorafgaand aan de studie. De conclusie van hoofdstuk 2 is dat 1 jaar exenatidebehandeling in mensen met DM2 leidt tot een toename in de insuline-afgifte, een afname in lichaamsgewicht en een verbetering in bloedglucosegehalte, maar dat deze toename niet blijvend is na staken van de studiemedicatie. Als mogelijkheid hiervan worden o.a. DM2 ziekteduur of een te korte behandelperiode genoemd. Om deze laatste mogelijkheid te onderzoeken is een langere behandelduur van in totaal drie jaar op de insuline-afgifte onderzocht. Resultaten van deze drie jaar durende behandelperiode worden beschreven in hoofdstuk 6.

In **hoofdstuk 3** werd het effect van 1 jaar exenatide behandeling op de koolhydraat- en vetstofwisseling na een vetrijke maaltijd onderzocht. Deelnemers kregen een hamburgermaaltijd als ontbijt en als lunch. Na inname van de maaltijden onderzochten wij de verandering in het bloedglucose- en bloedvetgehalte, als mede de mate van zuurstofschade veroorzaakt door deze verandering. Zuurstofschade is een risicofactor voor

het ontstaan van hart- en vaatziekten. Exenatide behandeling verlaagde het bloedglucose- en bloedvetgehalte na de maaltijd in vergelijking met insuline glargine. Ook de hoeveelheid zuurstofschade nam af na behandeling met exenatide en deze afname was statistisch gekoppeld aan de effecten op het bloedglucose- en bloedvetgehalte.

De in hoofdstuk 2 beschreven effecten op de insuline-afgifte werden in een laboratoriumopstelling gemeten. De vraag was of de beschreven gunstige effecten van exenatide op de insuline-afgifte ook aanwezig zouden zijn wanneer gemeten na een maaltijd. De effecten van exenatide op de insuline-afgifte gemeten na een maaltijd werd onderzocht in **hoofdstuk 4**. In vergelijking met insuline glargine namen verschillende aspecten van maaltijd gerelateerde insuline-afgifte toe na 1 jaar behandeling met exenatide. Deze bevindingen bevestigde de in hoofdstuk 2 beschreven resultaten en breidde deze verder uit. Interessant was dat in zowel de exenatide als in de insuline glargine behandelde mensen met DM2 een blijvend effect waarneembaar was op de relatie tussen bloedglucose en insuline-afgifte, 5 weken na het stoppen van de studiemedicatie.

In **hoofdstuk 5** werd het effect van 1 jaar exenatide behandeling op de lichaamssamenstelling en bloedrisicofactoren op hart- en vaatziekten bestudeerd. In vergelijking met insuline glargine was een afname in lichaamsgewicht waarneembaar in exenatide behandelde deelnemers. Aanvullend onderzoek naar de veranderingen in lichaamssamenstelling liet zien dat de afname in lichaamsgewicht met name veroorzaakt werd door een afname van het vetgehalte in de romp. Doordat ook de buikomvang in deze deelnemers afnam, mogen wij concluderen dat deze afname waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een afname van het buikvetgehalte. Buikvet is een risicofactor voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Naast de beschreven afname in lichaamsvetgehalte zagen wij ook een gunstige verandering van in het bloed circulerende stoffen die samenhangen met het risico op hart- en vaatziekten. Adiponectine, een eiwit dat een gunstige werking heeft op de insulinegevoeligheid, nam toe. CRP, een ander eiwit dat door de lever geproduceerd wordt en een maat is voor systemische ontsteking, nam af. Deze resultaten suggereren dat exenatide mogelijk een gunstige invloed heeft op het ontstaan van hart- en vaatziekten in mensen met DM2. Echter, een definitief antwoord op deze vraag kan alleen gegeven worden na een langdurige studie met deze specifieke onderzoeksvraag.

In **hoofdstuk 6** werden de effecten van exenatide en insuline glargine op insuline-afgifte, bloedglucosegehalte, lichaamsgewicht en insulinegevoeligheid, na een behandelperiode van 3 jaar onderzocht. In

tegenstelling tot de in hoofdstuk 2 beschreven effecten op insuline-afgifte na 1 jaar behandeling, zagen wij na 3 jaar behandeling een kleine afname in insuline-afgifte, 4 weken na het stoppen van de studiemedicatie. Echter, omdat er, als gevolg van de exenatidebehandeling, een aanzienlijke gewichtsafname had plaatsgevonden, was ook de insulinegevoeligheid toegenomen in de met exenatide behandelde deelnemers. Insuline-afgifte en insulinegevoeligheid zijn twee mechanismen die elkaar direct beïnvloeden. Als de insulinegevoeligheid afneemt zal de insuline-afgifte in gezonde mensen toenemen om te voorkomen dat het bloedglucosegehalte (te veel) stijgt. Tegenovergesteld, als er teveel insuline afgegeven wordt neemt de insuline gevoeligheid af om te voorkomen dat het bloedglucosegehalte te veel daalt. Deze relatie wordt beschreven in de dispositie index. In mensen met DM2 is deze relatie tussen insulinegevoeligheid en insuline-afgifte (en in de dispositie index) verstoord. In hoofdstuk 6 hebben wij laten zien dat als wij de afname in insuline-afgifte corrigeerden voor de toename in insulinegevoeligheid er een toename was van de dispositie index. Dit effect was niet waarneembaar na behandeling met insuline glargine. Omdat na 12 weken stoppen met de studiemedicatie in beide behandelgroepen het bloedglucosegehalte terug was op het niveau van voor de behandeling mag worden verondersteld dat deze verbetering in de dispositie index onvoldoende was om een blijvend gunstig effect op de koolhydraatstofwisseling te bewerkstelligen. Of dit op een andere manier wel mogelijk is, moet toekomstig aanvullend onderzoek aantonen.

In **hoofdstuk 7** werd aangetoond dat de behandeling met exenatide geen nadelige effecten heeft op de botmineraaldichtheid. Nadelige effecten op de gezondheid van de botten werd in eerder onderzoek met de bloedglucose verlagende geneesmiddelengroep thiazolidinedione aangetoond. Het is hierdoor belangrijk om bij nieuwe middelen voor de behandeling van DM2 aan te tonen dat zij geen negatieve effecten hebben op o.a. de botmineraaldichtheid.

Leververvetting wordt geassocieerd met een toegenomen risico op hart- en vaatziekten. In **hoofdstuk 8** werd het effect van exenatide op het levervetgehalte onderzocht in een van de deelnemers die in de studie exenatide kreeg toegewezen. Exenatidebehandeling verlaagde het levervetgehalte van 15,8% naar 4,3%, een waarde onder de grens waarboven gesproken wordt van leververvetting. Ondanks dat in dit hoofdstuk slechts een deelnemer beschreven wordt, laten de resultaten zien dat exenatide mogelijk een rol kan spelen in de behandeling van mensen met leververvetting.

*Suggesties voor toekomstig onderzoek*

De resultaten van het in dit proefschrift beschreven onderzoek laat zien dat behandeling van mensen met DM2 met exenatide leidt tot een:

- Toename van de insuline-afgifte;
- Verlaging van het bloedglucosegehalte;
- Verlaging van het lichaamsgewicht en lichaamsvetgehalte;
- Toename van de insulinegevoeligheid;
- Gunstige beïnvloeding van diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Echter de hierboven beschreven (gunstige) effecten verdwenen enige tijd na het staken van de behandeling met exenatide. Toch heeft het onderzoek beschreven in dit proefschrift laten zien dat in theorie de insuline-afgifte (gemeten als dispositie index) mogelijk blijvend gunstig kan worden beïnvloed met behulp van GLP-1 gerelateerde stoffen zoals exenatide. De in dit proefschrift gebruikte studiepopulatie was echter mogelijk al te lang bekend met DM2. Hierdoor is mogelijk de potentie tot herstel van de insuline-afgifte onvoldoende. Toekomstig onderzoek bij mensen met een voorstadium van DM2 is nodig om te bestuderen of behandeling met exenatide de overgang naar DM2 kan uitstellen of eventueel kan voorkomen. Tevens is toekomstig onderzoek nodig om te bepalen of langdurig gebruik van exenatide aan DM2 gerelateerde complicaties kan voorkomen en veilig is.