



# Anselmus Colloquium

DIABETES - METABOOL SYNDROOM  
type of hype?

Samenstellers  
J.J. Tukker en K.H. Hoogendoorn

### **Anselmus**

is de eerste apotheker in de Nederlanden wiens naam op schrift gevonden is. Hij kreeg in 1276 een werkruimte aangeboden van de toenmalige elect (een niet-gewijde bisschop) van Utrecht.

*Bron: P van der Wielen. Pharm. Weekbl 71: 715-718 (1934)*

### **De Stichting Organisatie Anselmus Colloquium**

stelt zich tot doel het jaarlijks organiseren van een themadag over een farmaceutisch-technologisch onderwerp en dit te belichten vanuit een therapeutische invalshoek.

### **Het organisatiecomité voor de themadagen bestaat uit:**

dr EMG van Bommel	GBP Consultancy bv
dr EJ van Hoogdalem	OctoPlus
drs KH Hoogendoorn	Centocor bv
dr C Oussoren	Universiteit Utrecht
drs AMI van Paassen	Centocor bv
dr JJ Tukker	Pharmedia

### **Diabetes - Metabool syndroom**

type of hype?

Samenstellers: JJ Tukker en KH Hoogendoorn

Houten: Stichting Organisatie Anselmus Colloquium (2007)

Met lit. opg.

ISBN 978-90-73520-19-6

Vormgeving en druk: Gildeprint BV, Enschede

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen op welke wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van de auteursrechthouder

Houten, oktober 2007

Hoewel bij het samenstellen van deze proceedings de uiterste zorgvuldigheid is betracht, kan de Stichting Organisatie Anselmus Colloquium geen aansprakelijkheid aanvaarden voor eventuele schade die zou kunnen voortvloeien uit enige drukfout of andere onjuistheid in deze uitgave.

## INHOUDSOPGAVE

NORMALE GLUCOSEHUISHOUDING	
• dr TW van Haeften	4
DIABETES MELLITUS TYPE 1	
• dr RPLM Hoogma	8
INSULINETOEDIENING: WAT MOET EN WAT KAN?	
• prof. dr HW Frijlink	18
DIABETES MELLITUS TYPE 2: PATHOFYSIOLOGIE EN ERFELIJKHEID	
• dr TW van Haeften	44
ORALE ANTIDIABETICA: HOE WERKEN ZE?	
• dr A Kooy	64
DIABETES: BEHANDELING IN HET NIEUWE MILLENNIUM	
• dr A Kooy	76
THERAPIETROUW BIJ DIABETES	
• dr ER Heerdink	86
CONTROLES THUIS EN IN DE APOTHEEK	
• dr ir RJ Slingerland	96

## DR TW VAN HAEFTEN



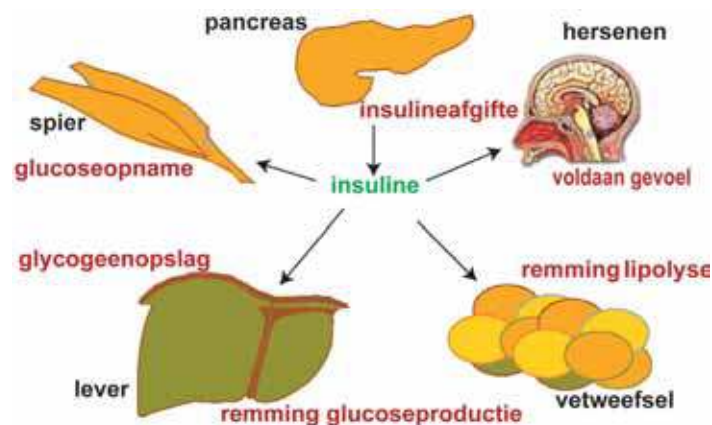
TW van Haeften (1954) specialiseerde zich in de Interne Geneeskunde in het Acad. Ziekenhuis VU (Amsterdam). Na een jaar als research fellow in de Mayo Clinic (USA) te hebben gewerkt, promoveerde hij op onderzoek naar insulinesecretie. Naast ander onderzoek (hypoglykemie) richt hij zich op genetisch onderzoek bij overgewicht en diabetes mellitus. Na het afronden van het aandachtsgebied in de Endocrinologie in Groningen werkt hij sinds 1994 als internist-endocrinoloog in het UMC Utrecht, waar hij zich bezig houdt met patiëntenzorg op het gebied van endocrinologie, onderzoek op gebied diabetes mellitus, en onderwijs in de interne geneeskunde. Hij heeft diverse functies in wetenschappelijke verenigingen, en is (mede-)auteur van ruim 90 publicaties.

## NORMALE GLUCOSEHUISHOUDING EN DE ROL VAN INSULINE

### TW van Haeften

Dit boek behandelt de twee vormen van diabetes mellitus, type 1 en type 2, hun ontstaan, onderliggende (al of niet genetische) oorzaken, prevalentie en de diverse manieren van behandelen van de ziekte. Diabetes is een aandoening die te maken heeft met de glucosehuishouding, en voor een goed inzicht in de ziekte is ook een begrip nodig van de glucosehuishouding zoals deze bij gezonde personen is.

Insuline is de voornaamste factor om het glucoseniveau in het lichaam in balans te houden. Figuur 1 toont de invloed van insuline op zijn doelorganen bij normale glucosehuishouding. In nuchtere toestand remt insuline de glucoseaanmaak door de lever (voor ruim 75%) zodat er geen hyperglykemie ontstaat, maar heeft insuline vrijwel geen effect op de glucoseopname in de spieren. Ongeveer de helft van de door de lever geproduceerde glucose gaat naar de hersenen, een deel keert terug naar de lever (glycogeenvorming), en de rest wordt verdeeld over spier- en vetweefsel (Woerle *et al*, 2006). Pas na een maaltijd stijgt de insulinespiegel dusdanig dat niet alleen de glucoseaanmaak in de lever nog verder wordt geremd, maar ook glucoseopname in de spier (en in mindere mate in vetweefsel) wordt gestimuleerd waarbij de glucose als glycogeen wordt opgeslagen. De hersenen nemen nog steeds een aanzienlijk deel van de glucose op, de lever neemt nog ongeveer eenderde van de aangeboden glucose op, en ongeveer de helft gaat naar de spieren. Uiteindelijk blijft de lever de gehele dag door steeds glucose produceren, waarvan dus in de loop van de uren na een maaltijd nog een aanzienlijk deel naar het spierweefsel zal gaan. Daarnaast remt insuline steeds de vetafbraak in



Figuur 1. De invloed van insuline op de diverse organen bij normale glucosehuishouding.

vetweefsel, en stimuleert de vetzuuropname in vetweefsel. Minder bekend is dat insuline ook het gevoel voor verzadiging, die na een maaltijd optreedt, stimuleert via activering van insulinerceptoren in de hypothalamus (en mogelijk daarbuiten). Samenhangend met dit verzadigingsgevoel wordt het metabolisme gestimuleerd en zal mogelijk meer verbranding in het gehele lichaam optreden. Het is ook weinig bekend dat de  $\beta$ -cellen in de pancreas zelf insulinerceptoren hebben die de groei en ontwikkeling (en waarschijnlijk ook dus de functie) van de cel stimuleren.

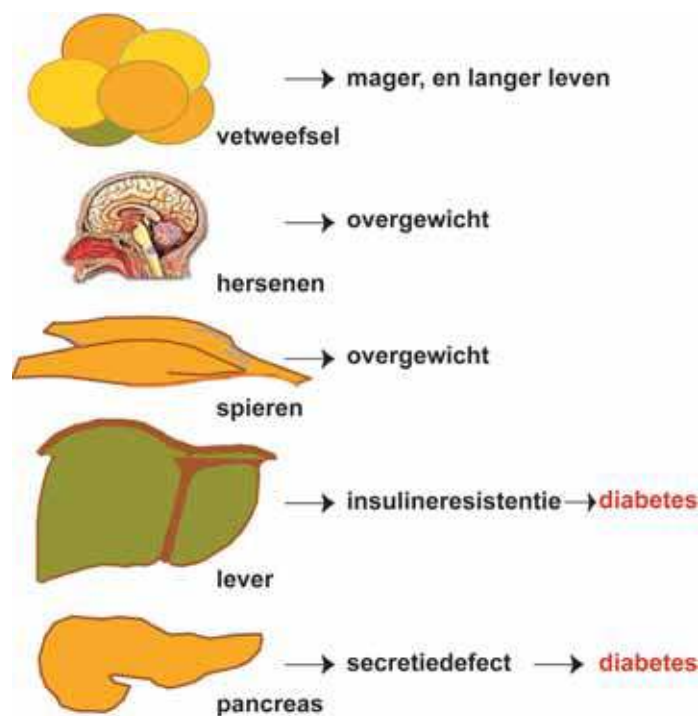
## Aanpassingen

Uiteraard is het normaal functioneren van de insulinerwerking van groot belang voor elk van deze processen. Met name bij gewichtsstijging en bij ontstekingen neemt immers de insulinerwerking tijdelijk of langdurig af, hetgeen (tot op zekere hoogte) min of meer als fysiologisch kan worden beschouwd.

Nu is de pancreas goed in staat zich aan te passen aan de (mate van) insulineresistentie door meer (of minder) insuline af te scheiden. Dit gebeurt in de  $\beta$ -cel van de pancreas vermoedelijk deels via insulinesignalering die via de insulinerceptor van de  $\beta$ -cel zelf verloopt - zoals gezegd heeft de  $\beta$ -cel een eigen insulinerceptor. De verhouding tussen insulinerwerking (of -resistentie) en aanpassing van de  $\beta$ -cellen wat betreft insulinesecretie karakteristieken bepaalt in hoeverre de glucosehuishouding goed kan blijven.

## Experimenteel onderzoek

De laatste jaren is het mogelijk gebleken met experimenteel onderzoek naar het belang van de insulinerceptor, deze receptor per weefseltype apart uit te schakelen. Voordat in een bepaalde celtype de insulinerceptor tot expressie komt, dienen specifieke (transcriptie-) factoren in die cel het zogenoemde promotergedeelte van de insulinerceptor te activeren. Door dit (weefsel-specifieke) deel van het promotergedeelte uit te schakelen (een zogenoemd *knock-out*) is het gelukt proefdieren te verkrijgen bij wie in bepaalde cellen de insulinerceptor afwezig was (zie figuur 2). Hiermee is het belang van insulinerwerking in de diverse weefsels nog duidelijker geworden. Tevens is hierbij gebleken dat diabetes optreedt bij afwezigheid van de insulinerceptor in ofwel de lever ofwel de  $\beta$ -cel in de pancreas (Stumvoll *et al*, 2005). Afwezigheid van de insulinerceptor in andere weefsels gaf aanleiding tot andere symptomen zoals overgewicht (vooral in hersenen en spierweefsel).



Figuur 2. Weefsel specifieke knock-out van de insulinereceptor en de respectieve gevolgen.

Intrigerend is de langere overleving die blijkt op te treden bij afwezigheid van insulinereceptoren in vetcellen: de vetcellen blijven klein en produceren kennelijk minder schadelijke stoffen (Blucher *et al*, 2003).

## Referenties

**Blucher M, Kahn BB en Kahn CR.** Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299: 572-4.

**Stumvoll M, Goldstein BJ en van Haeften TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.

**Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al.** Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E67-77.

## DR RPLM HOOGMA



Roel Hoogma heeft na HBS en geneeskunde te Rotterdam in 1980 het artsexamen behaald. Hierna volgde hij de opleiding tot internist bij prof. Birkenhäger te Rotterdam, en vervolgens tot endocrinoloog bij prof. Krans. In 1989 werd hij internist-endocrinoloog en hoofd van de poli aan het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda.

In 2006 promoveerde Hoogma aan de Universiteit van Amsterdam op therapie met behulp van een insulinepomp.

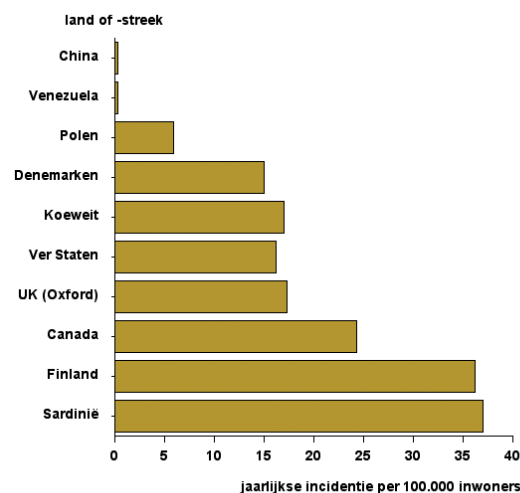


## DIABETES MELLITUS TYPE 1

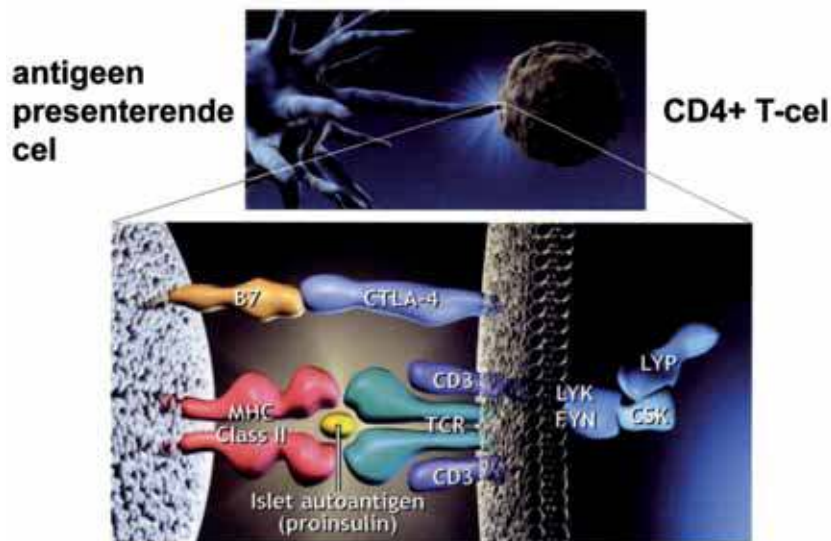
### RPLM Hoogma

#### Inleiding

Diabetes mellitus type 1 is gekenmerkt door een auto-immuundestructie van de insulineproducerende  $\beta$ -cellen in de pancreas door infiltratie van CD4+ en CD8+ T-cellen en macrofagen. De aandoening vormt ongeveer 10% van het totale aantal mensen met diabetes, komt vooral voor bij mensen met een Europese afkomst. In Europa en Noord Amerika zijn ongeveer 2 miljoen mensen met diabetes type 1. Er is een opmerkelijke variatie in het voorkomen, een kind in Finland heeft een 400-maal grotere kans om diabetes te ontwikkelen dan een kind in Venezuela (figuur 1). Momenteel neemt de incidentie (aantal nieuwe gevallen per tijdseenheid) met 3% per jaar toe en men verwacht dat de incidentie van diabetes type 1 in 2010 40% hoger is dan in 1998. Hieruit blijkt dat niet alleen genetische factoren, maar ook duidelijk omgevingsfactoren een rol spelen in het ontstaan van diabetes type 1. Alvorens een veilige en rationele therapie aan te bieden in een klinische setting, zal men een beter begrip dienen te ontwikkelen van het onderliggende immuungemedieerde proces dat uiteindelijk resulteert in het ontstaan van diabetes type 1. Anderzijds zal men vooral onderzoek dienen te verrichten wat gericht is op het identificeren van die mensen die ook werkelijk een risico lopen om deze ziekte te ontwikkelen.



Figuur 1. Jaarlijkse incidentie van diabetes mellitus type 1 in verschillende landen (figuur aangepast naar Gillespie, 2006).



*Figuur 2. Het proces waarbij het antigeen (in dit geval proinsuline) wordt gepresenteerd aan de CD4 T-cellen door HLA klasse II-moleculen op de antigeenpresenterende cel. In dit figuur zijn de 4 belangrijkste genen aanwezig die geassocieerd zijn met diabetes mellitus type 1. CTLA-4 is een inhibitor van T-celactivatie, evenals het lymfoïde tyrosinefosfatase (LYP) (figuur aangepast naar Gillespie, 2006).*

### Genetische factoren

Er is een polymorfisme van zes genen vastgesteld die van invloed zijn op het risico van diabetes type 1. Genen in zowel het MHC (*major histocompatibility complex*) en elders in het genoom beïnvloeden het risico, maar alleen de HLA-allelen hebben een zeer groot effect. Het HLA wordt ook wel de weefseltypering genoemd en is een code voor kenmerken op lichaamscellen die het lichaam vertellen of deze cellen passen bij het eigen lichaam. Als deze HLA-typering van bepaalde cellen niet overeenkomt, ontstaat er een afweerreactie. Er bestaan theoretisch meer HLA-typeringen dan er mensen zijn. De HLA-typering is erfelijk en wordt van vader en moeder geërfd. In figuur 2 wordt schematisch het proces beschreven.

Als voorbeeld, kinderen met de hoogste risico HLA DR- en DQ-allelen, die beide HLA-regio's identiek overerven, hebben een risico op het ontwikkelen van anti-eilandjes auto-immuniteit van ongeveer 80% en een vergelijkbaar risico op diabetes op lange termijn.

Het risico op het ontwikkelen van diabetes is levenslang aanwezig bij de naasten van een patiënt met diabetes type 1 (voor nadere gegevens zie tabel 1)

Tabel 1. De kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 1

<b>familieel positief</b>	<b>kans</b>
geen	0.4 %
moeder aangedaan	2 - 4 %
vader aangedaan	5 - 8 %
vader en moeder aangedaan	8 - 30 %
broer of zus aangedaan	5 %
twee-eiige tweeling	8 %
eeneiige tweeling	50 %

Er zijn een aantal autoantigenen in de  $\beta$ -cellen van de pancreas die een zeer belangrijke rol spelen in het initiëren of het verergeren van de auto-immuun-gemedieerde beschadiging van de eilandjes, zoals glutaminezuurdecarboxylase (GAD), insuline, en insulinoma-geassocieerd proteïne 2 (IA-2). Het is vooralsnog niet duidelijk welke van deze autoantigenen betrokken zijn in het initiëren van de beschadiging en welke secundair zijn en vrijkomen nadat de beschadiging heeft plaatsgevonden.

### Omgevingsfactoren

Er zijn verschillende factoren die het risico op het ontstaan van diabetes type 1 beïnvloeden. Deze omvatten zwangerschapperelateerde en perinatale invloeden, virussen en het gebruik van koemelk en graanproducten.

#### Perinatale factoren

Factoren die van invloed kunnen zijn, zijn leeftijd van de moeder > 25 jaar, pre-eclampsie, neonataal ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), en geelzucht vooral veroorzaakt door incompatibiliteit met bloedgroep ABO. Beschermende factoren echter zijn een laag geboortegewicht en kleine lengte bij de geboorte.

#### De rol van virussen

Virussen kunnen diabetes in diermodellen induceren, hetzij door direct de  $\beta$ -cellen te infecteren en te vernietigen of door een auto-immuunaanval tegen deze cellen te initiëren. Verschillende virussen zijn beschreven als mogelijke oorzaak: Cosackievirus, Enterovirus, Epstein Barr-virus, mazelenvirus en het cytomegalievirus. Het belang van deze is nog steeds onduidelijk. Er zijn gegevens zelfs waarbij aangetoond is dat virussen juist beschermend zouden zijn voor diabetes type 1.

Er is een periode sprake geweest dat vaccinatie een rol zou spelen in het ontstaan, doch langzaam maar zeker is ook hiervoor gebleken dat dit op verschillende manieren niet bevestigd kon worden.

### **De rol van voeding**

Het is gesuggereerd dat een component van albumine in koemelk, die de basis is voor de meeste kunstmatige babyvoeding, de trigger zou zijn voor een auto-immuunproces. Vooral in Finland lijkt er een relatie vastgesteld te zijn tussen het gebruik van babyvoeding en grote melkconsumptie op jonge leeftijd. Later kon dat door anderen niet worden bevestigd en ook prospectief opgezette studies lieten geen duidelijke relatie zien. Vitamine D, een bestanddeel van koemelk, lijkt echter weer een beschermende factor te zijn. Hoewel sommige studies suggereren dat het vroege gebruik van graanproducten, te weten voor de leeftijd van drie maanden, een rol spelen, laten andere studies dat niet zien.

### **Klinische presentatie**

Diabetes mellitus type 1 kan op verschillende manieren worden geconstateerd:

- de klassieke vorm
- diabetische ketoacidose
- bij toeval geconstateerde vorm

De meeste mensen met diabetes type 1 presenteren zich met polyurie, polydipsie en polyfagie. Zij lijden aan gewichtsverlies ondanks toegenomen eetlust en futloosheid. Dit alles wordt veroorzaakt doordat onder invloed van de insulinedeficiëntie de weefsels niet meer in staat zijn om glucose op te nemen en zodoende de glucosewaarde stijgt. Op het moment dat er nauwelijks of geen insuline meer aanwezig is, gaan de weefsels over op vetverbranding en ontstaan ketonen, waarvan de bekendste aceton is.

In het geval dat de patiënt dan nog niet gedetecteerd is, loopt deze een grote kans om een ketoacidose te ontwikkelen. Hierbij is de situatie ontstaan dat het lichaam niet meer in staat is het verhoogde aanbod aan vetzuren te compenseren, waardoor er langzaam maar zeker een verzuring ontstaat, die levensbedreigend kan zijn.

Sommige patiënten onder kinderen en volwassenen worden bij toeval ontdekt, omdat zij bijvoorbeeld een familielid hebben met diabetes en soms dan ook hun bloedsuikerspiegels testen, dan wel dat zij bij een andere gelegenheid bloedonderzoek laten verrichten waarbij dan ook de glucosespiegel wordt bepaald. De leeftijd van presentatie op kinderleeftijd heeft een piek tussen 4 en 6 jaar, en

van 10 tot 14 jaar. Er lijkt geen geslachtsverschil te bestaan, echter in sommige landen lijken er meer mannen aangedaan te worden. Hoewel voorheen iedere vorm van diabetes onder de 40 jaar werd bestempeld als type 1 en boven de 40 jaar als type 2, is langzaam maar zeker duidelijk geworden dat een dergelijke strikte leeftijdsgrens niet meer opgaat. Er zijn steeds meer patiënten bekend die op latere leeftijd alsnog een diabetes type 1 ontwikkelen, dit wordt soms ook wel een type LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) genoemd. De diabetes type LADA onderscheidt zich van de diabetes type 2, vanwege het auto-immuunkarakter van deze aandoening. Anderzijds zijn deze mensen over het algemeen niet erfelijk belast, mager en kennen zij nauwelijks of geen voorkomen van hart- en vaatziekten, alswel de andere bekende cardiovasculaire risicofactoren. In de oudere leeftijdsgroep, dat wil zeggen boven de 15 jaar, lijken mannen meer aangedaan te worden dan vrouwen.

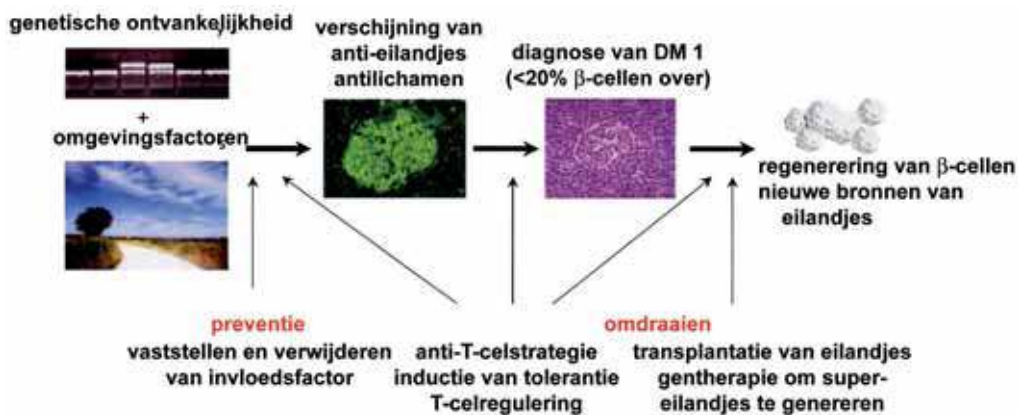
## Preventie

“Voorkomen is beter dan niet genezen” heeft de Nederlandse kinderarts GJ Bruining ons vaak voorgehouden, waar het ging om de behandeling van diabetes type 1. Strikt genomen beperkt de enige therapie van deze ziekte, de toediening van insuline, zich tot symptoombestrijding. Het is dan ook niet verrassend te constateren dat er veel onderzoek wordt verricht naar het voorkomen van diabetes type 1. Twee belangrijke onderzoeken op het gebied van mogelijke preventie zijn recent gepubliceerd. De European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT), waarin gebruik werd gemaakt van nicotinamide versus placebo, welke na 5 jaar totaal geen effect liet zien. En de Diabetes Prevention Trial-type 1 (DPT-1), die het effect bestudeerde van een lage dosis insuline bij eerstegraads familieleden van patiënten met diabetes type 1 met een sterk verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes. Tegelijkertijd werd ook het effect van orale insuline vergeleken met placebo bij mensen met een 25 – 50 % risico op het ontwikkelen van een diabetes type 1. Ook in dit onderzoek kon geen preventie aangetoond worden, hooguit een uitstel van de diagnose.

Nieuwe studies richten hun onderzoek vooral op anti-T-cel-strategieën. In figuur 3 zijn de potentiële doelen voor therapeutische interventies nog eens gevisualiseerd.

## Genezing

Mogelijke interventies in de vroege fase van een diabetes type 1 kunnen bestaan uit



Figuur 3. Mogelijke therapeutische interventies voor de preventie van diabetes mellitus type 1 (figuur aangepast naar Gillespie, 2006).

bijvoorbeeld pancreastransplantatie. Deze vorm heeft goede resultaten opgeleverd, echter het nadeel is dat men levenslang immunosuppressiva dient te gebruiken en dat er een tekort aan donoren bestaat. Een alternatieve strategie is het transplanteren van eilandjes. Het succespercentage leek gunstig te zijn, doch na 5 jaar bleek nog maar 20 % functioneel te zijn en het merendeel van de patiënten bleek nooit geheel zonder insuline gekund te hebben. Ook hier speelt het wereldwijde tekort aan donoren een dominante rol.

Een andere methode die mogelijkheden biedt, is de regeneratie van de  $\beta$ -cellen te stimuleren, hetzij via manipulatie van stamcellen dan wel via opwerken van  $\beta$ -cellen. Preventie en/of genezing van diabetes type 1 is voorlopig nog een utopie en de opties voor de nabije toekomst zijn beperkt. Echter, de tijd dat onderzoek op dit gebied bij voorbaat tot falen gedoemd was, lijkt voorbij. Het is zeer wel mogelijk dat de behandeling van deze chronische ziekte zich niet meer hoeft te beperken tot symptoombestrijding.

## Behandeling van diabetes mellitus type 1

In 1993 is de DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) gepubliceerd, die het ons heeft duidelijk gemaakt dat een behandeling met insuline om normoglycemie te bereiken, uiteindelijk een afname van de incidentie van complicaties teweeg brengt. Voor 1993 werden de meeste patiënten behandeld met een schema met eenmaal- of tweemaaldaags insuline, zonder daarbij de nodige educatie en zelfcontrole uit te voeren. In de DCCT werd deze groep de conservatieve behandelingsgroep genoemd en deze werd vergeleken met een intensieve therapie,

bestaande uit meerdere insuline-injecties per dag dan wel pomptherapie die met de nodige educatie en zelfcontrole gepaard ging. Met deze manier van aanpak was het mogelijk om een verschil in HbA1c te bereiken van 2 %.

De afname in complicaties was niet alleen voor de groep die een net ontdekte diabetes had, maar gold ook voor de mensen met al langer bestaande diabetes en zelfs voor diegenen die al complicaties hadden. Deze trial heeft dan ook verstrekkende gevolgen gehad. Het is heden ten dage niet meer voor te stellen dat diabetes type 1 wordt behandeld zonder een dergelijke aanpak. Desondanks zijn er zowel wereldwijd als ook in ons eigen land opmerkelijke verschillen in de kwaliteit van diabeteszorg die aan de patiënten wordt geleverd.

Opmerkelijk zijn de resultaten van de EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) te noemen, het vervolg op de DCCT. Hoewel de twee studiegroepen in de loop van de jaren hetzelfde HbA1c-% hebben, blijken de verschillen tussen de twee groepen aangaande de complicaties nog steeds te bestaan en ook nog altijd toe te nemen. Het lijkt er dus op dat het lichaam een geheugen heeft, waarbij het van levensbelang lijkt te zijn om van het begin af aan een optimale diabetesregulatie te bewerkstelligen om zo de kans op complicaties op latere leeftijd te verkleinen.

Het is dan ook van wezenlijk belang om mensen met een recent ontdekte diabetes type 1 direct goed te reguleren. De kans dat dit met veel hypo's gepaard gaat, is met de komst van de educatie, de zelfcontrolematerialen en nieuwe vormen van behandeling sterk afgenomen.

## Samenvatting

Diabetes mellitus type 1 is een auto-immuunaandoening, die wereldwijd steeds meer voorkomt. Helaas zijn de huidige technieken die ons ten dienste staan nog niet echt in staat om deze chronische ziekte te voorkomen.

Diabetes mellitus type 1 kan goed behandeld worden en middels de juiste vorm van therapie, educatie en zelfmanagement, is de huidige patiënt veel beter in staat om de kans op complicaties te beperken.

## Referenties

**Gillsepie KM.** Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; 175: 165.

**Levitsky LL en Misra M.** Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *UpToDate* 2007.

**Eisenbarth GS en McCulloch DK.** Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *UpToDate* 2007.

**McCulloch DK en Pietropaolo M.** Prevention of type 1 diabetes mellitus. *UpToDate* 2007.

**McCulloch DK en Pietropaolo M.** Prediction of type 1 diabetes mellitus. *UpToDate* 2007.

**Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL en Collier T.** European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 925.

**Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group.** Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *NEJM* 2002; 346 :685.

**The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.

**The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.** Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.





## PROF. DR HW FRIJLINK



Erik Frijlink (1960) studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen, waar hij in 1990 ook promoveerde op het proefschrift getiteld 'Biopharmaceutical aspects of cyclodextrins'. Hierna volgde een periode van anderhalf jaar waarin hij als apotheker werkzaam was in het Martini-ziekenhuis te Groningen. Van 1992 tot 1997 was hij werkzaam op de afdeling Farmaceutische Ontwikkeling van Solvay Pharmaceuticals.

Sinds 1998 is Frijlink hoogleraar Farmaceutische Technologie en Biofarmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen. Zijn belangrijkste onderzoeksinteresses zijn: technologische en biofarmaceutische aspecten van geneesmiddelen voor pulmonaire toediening en vaste orale toedieningsvormen, daarnaast bestaat interesse in de stabilisatie en toediening van biofarmaceutica. Hij is (co-)auteur van meer dan 90 peer-reviewed artikelen en wordt hij als uitvinder genoemd op 12 patenten.

## INSULINETOEDIENING: wat moet en wat kan?

HW Frijlink en AH de Boer

### Inleiding

De ontdekking van insuline 85 jaar geleden door Banting, Best, Collip en Macleod heeft de basis gelegd voor één van de meest succesvolle vormen van therapie van de afgelopen eeuw (Heller *et al*, 2007). De substitutietherapie met insuline bij patiënten waarbij de pancreas onvoldoende insuline aanmaakt, is een potentieel levensverlengende therapie die een geweldige verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënten betekent. Het is dan ook niet verwonderlijk dat al binnen twee jaar na de ontdekking van insuline, injecties op basis van gezuiverde pancreasextracten van varkens en runderen in de gehele westerse wereld beschikbaar kwamen. Dit was mede mogelijk dankzij de inspanningen van bedrijven zoals Eli Lilly & Co en het Nordisk Insuline Laboratorium. Sinds op 23 januari 1922 de 14 jaar oude Leonard Thompson als eerste mens insuline (in de vorm van een pancreasextract) toegediend kreeg, is er veel veranderd, namelijk:

- insuline wordt niet langer geproduceerd uit de pancreas van varkens en runderen, maar dankzij de ontwikkelingen in de gentehnologie wordt zuivere humane insuline geproduceerd door recombinante bacteriën of schimmels zoals *E coli* of *S cerevisiae* (Johnson, 1983);
- er zijn insulines ontwikkeld met langer en korter durende werking;
- verschillende insuline-analoga zijn ontwikkeld, die zich onderscheiden in farmacodynamisch en kinetisch gedrag;
- de kwaliteit van de injecties met insuline is door de introductie van de insulinepennen sterk verbeterd; en
- toediening via insulinepompen maken een veel nauwkeuriger controle van de suikerspiegel mogelijk.

Toch zijn er ook zaken die nog maar amper veranderd zijn. Zo wordt de insuline nog altijd via de parenterale route (per injectie) toegediend en moeten de oplossingen nog altijd in de koelkast bewaard worden.

In de westerse wereld, binnen het kader van de huidige technische mogelijkheden, kan het toedienen van insuline per subcutane injectie zonder meer als een betrouwbare, nauwkeurige en veilige methode beschouwd worden. Er kleven echter aan de toediening per injectie relevante farmacotherapeutische nadelen en het is belastend voor de patiënt. Het belangrijkste doel van insulinetherapie zou, in principe, het nabootsen van de insulineproductie door de normale pancreas moeten zijn. Niet voor niets wordt een zogenaamde kunstpancreas nog altijd gezien als het ideale toedieningssysteem voor insuline. Een normale insuline-injectie

wijkt echter in vele opzichten af van de wijze waarop de pancreas insuline vrijmaakt. In de normale situatie resulteert voedselinname in een acute (<10 minuten) vrijgifte van insuline door de pancreas. Tussen de innames van voedsel en gedurende de nacht zorgt de pancreas voorts voor een continue, lage afgifte van insuline om de basale insulinespiegel te handhaven. Na subcutane injectie komt insuline te langzaam beschikbaar in de algemene circulatie (de piek is er pas na 1-2 uur), de insuline komt niet via de poortader direct beschikbaar voor de lever en éénmaal ingespoten ontbreekt de mogelijkheid om de insulinetoediening te stoppen. Voorts zijn insulinepreparaten met een vertraagde afgifte nodig om de basale insulinespiegel te handhaven.

De belasting die een injectie voor de patiënt oplevert, mag niet onderschat worden. De sociale impact van het regelmatig toedienen van een (pijnlijke) injectie is groot en is zonder meer één van de belangrijkste drijvende krachten geweest achter de enorme hoeveelheid onderzoek die er de afgelopen 85 jaar is uitgevoerd naar alternatieve toedieningswegen en toedieningsystemen. Al in 1924, slechts twee jaar na de ontdekking van insuline, wordt er melding gemaakt van het feit dat insuline via de longen kan worden toegediend (Von Heubner en De Jongh, 1924). Het heeft echter meer dan 80 jaar geduurd voordat men in staat geweest is om systemen te ontwikkelen die voor het eerst in de geschiedenis in staat zijn om insuline op een niet-invasieve wijze toe te dienen, namelijk via de pulmonale route.

De belangrijkste redenen voor het feit dat het zo lang geduurd heeft eer men een alternatieve toedieningsroute voor insuline heeft kunnen ontwikkelen, is gelegen in de enorme complexiteit van insulinetoediening. Zowel biofarmaceutisch als technologisch zijn er strenge eisen waaraan een toedieningssysteem moet voldoen om therapeutisch effectief en veilig te zijn. De belangrijkste eisen komen voort uit het feit dat insuline een eiwit is en de elegante wijze waarop de pancreas reageert op veranderingen in de bloedsuikerspiegel.

Een ideale manier om bij type 1 diabetici insuline toe te dienen, zou natuurlijk het transplanteren van de pancreas, de eilandjes van Langerhans, of de bètacellen zijn. Deze therapie wordt inmiddels klinisch ook toegepast, maar is om verschillende redenen nog niet geschikt voor grootschalige toepassing. Er zijn onvoldoende donoren en er moet immunosuppressieve therapie worden toegepast om afstoting te voorkomen. Al snel na de transplantatie moeten de meeste patiënten echter toch weer insuline gaan gebruiken, na 6 maanden al ruim de helft en na 2 jaar meer dan 66% (Shapiro *et al*, 2007).

Uitgaande van een zo dicht mogelijke benadering van de werking van de pancreas en de gebruiksvriendelijkheid voor de patiënt, zijn er een aantal belangrijke eisen te formuleren voor insulinetoedieningsystemen:

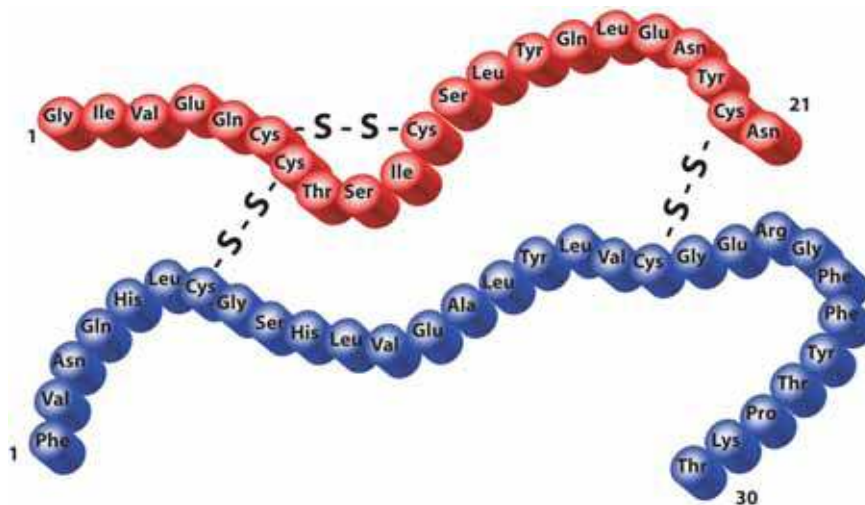
- de respons op een maaltijd moet snel zijn, wat betekent dat voor de kortwerkende insulines de tijd tussen toediening en absorptie in de algemene circulatie zo kort mogelijk moet zijn;
- flexibiliteit: om de beperkingen in het eetgedrag van de patiënten zo veel mogelijk op te heffen, is het wenselijk dat de patiënt zelf het moment van toediening en de dosis kan bepalen. Bovendien moet, in het licht van de hierboven genoemde eis, toediening ook onmiddellijk tot absorptie leiden (*'responsiveness'*);
- zowel de toediening als de absorptie in de algemene circulatie moet nauwkeurig en reproduceerbaar zijn. Een adequate controle van de bloedsuikerspiegel is voor diabetici letterlijk van levensbelang en de gevolgen van regelmatige hyper- of hypoglycaëmiën zijn ernstig;
- om zowel de basale insulinespiegel in type 1 diabetici te waarborgen als een adequate maaltijdrespons te kunnen genereren moet een toedieningsweg of -systeem in staat zijn zowel lang werkende (basale) als kort werkende (preprandiale) insulines toe te dienen;
- het comfort voor de patiënt is uiteraard gediend bij een niet-invasieve toediening;
- wanneer niet-parenterale toedieningswegen worden gebruikt, dan is het van essentieel belang dat er absorptie van de insuline in de algemene circulatie optreedt. Dit zou bij voorkeur zonder de toepassing van absorptiebevorderende stoffen moeten plaatsvinden. Bovendien is het wenselijk dat de biologische beschikbaarheid van de insuline hoog is omdat een hoge beschikbaarheid per definitie een lagere variatie in de beschikbaarheid impliceert;
- de vrijheid van de patiënt wordt sterk bevorderd door insulineformuleringen die niet in de koelkast bewaard hoeven te worden;
- tenslotte is het uiteraard van groot belang dat de effectiviteit en veiligheid van een toedieningsroute of -systeem in adequate klinische studies in de mens is bewezen.

In tabel 1 worden aan de hand van bovenstaande eisen een aantal potentiële toedieningswegen voor insuline onder de loep genomen. In het vervolg van dit stuk zullen deze toedieningswegen en de bijbehorende systemen beschreven worden. De focus zal daarbij liggen op die systemen waarvan in de mens al in meer of mindere mate is aangetoond dat ze effectief (kunnen) zijn. De hoeveelheid literatuur betreffende nieuwe toedieningsystemen die in proefdieren getest zijn, heeft een zodanige omvang dat de behandeling daarvan niet zou passen binnen de omvang van dit artikel. Daarnaast heeft de geschiedenis ook geleerd dat het overgrote deel van de in dieren geteste systemen uiteindelijk wegens gebrek aan effectiviteit of veiligheid niet geschikt blijkt te zijn voor gebruik in de mens. Ook

ontwikkelingen betreffende het transplanteren van insuline producerende bètacellen worden niet besproken in dit artikel.

Tabel 1. Evaluatie van de verschillende toedieningswegen voor insuline.

	injectie pen	injectie pomp	oraal	rectaal	trans-dermaal	nasaal	oro-mucosaal	pulmonaal
absorptiesnelheid	±	±	-	±	-	±	±	+
flexibel en responsive	±	+	-	±	±	±	+	±
nauwkeurig en reproduceerbaar	+	++	-	-	-	-	-	+
geschikt voor kortwerkende insuline	+	+	-	±	-	+	+	+
geschikt voor langwerkende insuline	+	n.v.t.	±	-	±	?	-	-
biologische beschikbaarheid	+	+	-	-	-	-	±	±
comfort van toediening	-	--	++	-	±	+	++	+
insuline hittestabiel	-	-	+	±	±	±	±	+
ontwikkelingsfase	markt	markt	I	n.v.t.	I	I	II - markt	markt



Figuur 1. Tweedimensionale structuur van insuline met een A-keten (rood) met 21 aminozuren en een B-keten (blauw) van 30 aminozuren, en de verbindende disulfidebruggen. Humaan insuline verschilt van varkensinsuline in B30, die bij varkens een alanine is (vrij naar Mutschler, 2001).

afkortingen: Ala=alanine; Arg=arginine; Asn=asparagine; Cys=cysteïne; Gln=glutamine; Glu=glutaminezuur; Gly=glycine; His=histidine; Ile=isoleucine; Leu=leucine; Lys=lysine; Phe=fenylalanine; Pro=proline; Ser=serine; Thr=threonine; Tyr=tyrosine; Val=valine.

Tabel 2 Overzicht van de verschillende insulinetypes voor injectie.  
A: enkelvoudige insulines

	<b>merknaam</b>	<b>werkingsduur</b>	<b>fysisch-chemische informatie</b>
insuline aspart	NovoRapid	kort werkend	humaan insuline waarbij in de B-keten op positie 28 het aminozuur proline is vervangen door asparaginezuur
insuline glulisine	Apidra	kort werkend	humaan insuline waarbij asparagine op B3 vervangen is door lysine en op B29 door glutaminezuur
insuline lispro	Humalog	kort werkend	humaan insuline waarbij in de B-keten proline op B28 is vervangen door lysine en op B29 vervangen door proline
insuline detemir	Levemir	lang werkend	humaan insuline waarbij de lysine op B29 geconjugeerd is met myristinezuur en de treonine op B30 ontbreekt
insuline glargine	Lantus	lang werkend	humaan insuline waarbij asparagine op A21 is vervangen door glycine en de B keten is verlengd met twee moleculen arginine
zinkinsuline, kristallijn		lang werkend	neutrale kristallijne suspensie van de hexameer van humane insuline en zink
insuline aspart, protamine		middellang werkend	kristallijne suspensie van insuline aspart gecomplexeerd met protamine en een kleine hoeveelheid zink
insuline lispro, protamine	Humalog NPL	middellang werkend	neutrale kristallijne suspensie van insuline lispro gecomplexeerd met protamine en een kleine hoeveelheid zink
insuline, isofaan	Humuline NPH Insulatard Insuman Basal	middellang werkend	neutrale kristallijne suspensie van humane insuline gecomplexeerd met protamine en een kleine hoeveelheid zink
zinkinsuline, amorf		middellang werkend	neutrale amorfe suspensie van de hexameer van humane insuline en zink

#### B: combinaties

<b>merknaam</b>	<b>werkingsduur</b>	<b>samenstelling</b>
NovoMix 30	kort en middellang werkend	insuline aspart en insuline aspart, protamine
Humalog Mix 25	kort en middellang werkend	insuline lispro en insuline lispro, protamine
Humuline Mixtard		
Insuman Comb Monotard	kort en middellang werkend middellang en lang werkend	humaan insuline en insuline, isofaan zinkinsuline amorf en zinkinsuline kristallijn

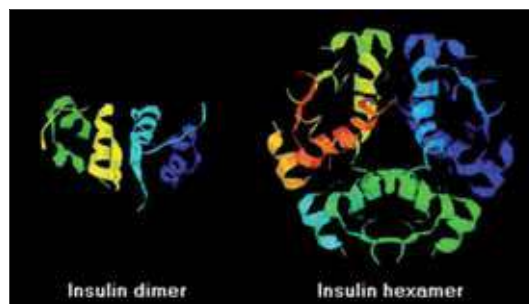
## De huidige vormen van insuline en hun toediening

Insuline is een eiwit met een molecuulmassa van ongeveer 6 kDa dat bestaat uit twee ketens aminozuren die respectievelijk 21 (A-keten) en 30 (B-keten) aminozuren bevatten (zie figuur 1). Insuline heeft de neiging om in waterige oplossing dimeren of hexameren (in combinatie met zink) te vormen (figuur 2).

De huidige insulinepreparaten bevatten, op één na, allemaal humane insuline of analoga daarvan, die geproduceerd zijn met behulp van recombinant-DNA-technologie. De belangrijkste reden om analoga te produceren is het sneller of juist langzamer beschikbaar maken van insuline na toediening.

De rationale om insulines te ontwikkelen die sneller of langzamer beschikbaar komen, is gelegen in de uitkomsten van de Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (DCCT Research Group, 1993) en de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (UK Prospective Diabetes Study Group, 1995). In deze twee langdurige en grote studies is aangetoond dat een optimale controle van het bloedsuikergehalte van diabetici resulteert in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties, die leiden tot nefropathie, neuropathie en retinopathie. Een optimale controle van het bloedsuikergehalte vraagt om intensieve insulinetherapie, wat betekent dat zowel kortwerkende als langer werkende varianten toegediend moeten worden. Kortwerkende insulines die ook snel na toediening beschikbaar moeten komen, vinden hun toepassing in de respons op de inname van koolhydraten. De langwerkende insulines dienen de insulinespiegel tussen de maaltijden door en gedurende de nacht te handhaven (Hirsch, 2004).

In tabel 2 worden de belangrijkste momenteel beschikbare vormen van insuline en de bijbehorende eigenschappen weergegeven. De strategieën die worden toegepast om de kinetiek van de insuline te beïnvloeden, kunnen in een aantal verschillende categorieën ingedeeld worden:

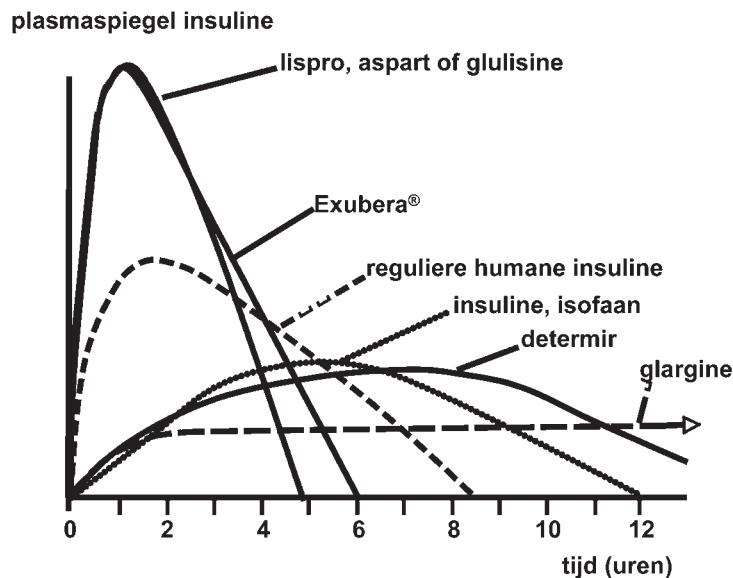


*Figuur 2. Structuur van insuline als dimeer en als hexameer.*



- kortwerkende insuline-analoga worden gebruikt voor de preprandiale toediening. Omdat het wenselijk is dat deze vormen van insuline na subcutane injectie zo snel mogelijk in de algemene circulatie terechtkomen (de pancreas zorgt bij gezonde personen voor een zeer snelle insulinevrijgifte als respons op een maaltijd), moet de diffusie vanuit het subcutane weefsel naar de haarvaten zo snel mogelijk plaatsvinden. Door te voorkomen dat de insuline dimeren of zelfs hexameren vormt, wordt de diffusiesnelheid verhoogd. Kleine veranderingen in de aminozuren waaruit insuline is opgebouwd, kunnen de neiging tot het vormen van dimeren sterk verminderen. Zo zijn bij de insuline lispro de aminozuren op de posities 28 en 29 van de B-keten omgewisseld (voor de aminozuren en hun plaats in het insulinemolucule, zie figuur 1). Hierdoor neemt de tijd tot intrede van het effect af van 30 tot 15 minuten en is de bloedspiegel maximaal na ongeveer 1 uur in plaats van na ongeveer 2 uur, wat bij gewone humane insuline het geval is. Belangrijke voordelen van deze kortwerkende insulines zijn naast de eerder genoemde snelle beschikbaarheid: (1) het feit dat ze direct voor of zelfs na de maaltijd toegediend kunnen worden, waardoor de inname van koolhydraten flexibeler kan zijn (een aanpassing van de insulinedosering is eenvoudiger), (2) een verminderd risico op nachtelijke hypoglycaemie, (3) verminderde behoefte aan koolhydraten tussen de maaltijden door, en (4) deze insulines zijn zeer geschikt om met een pomp continu subcutaan of intraperitoneaal te worden toegediend. Belangrijke nadelen van deze insulines zijn dat ze bij koolhydraatname tussen de maaltijd door opnieuw moeten worden toegediend en dat het nodig is om ze in combinatie met langwerkende insulines te gebruiken om de basale insulinespiegel te handhaven.
- middellangwerkende insulines worden gekenmerkt door de eigenschap dat ze na subcutane injectie langzaam oplossen en daardoor vertraagd in de algemene circulatie beschikbaar komen. Door insuline te complexeren met protamine (en een kleine hoeveelheid zink) worden middellangwerkende insulines verkregen. Ook een amorf precipitaat van de hexameer van insuline met zink resulteert in een middellangwerkend insuline. Deze insulines vinden hun toepassing in het handhaven van de basale insulinespiegel tussen de maaltijden door.
- langwerkende insulines kunnen met een reeks aan technieken gerealiseerd worden. De kristallijne suspensie van de insulinehexameer en zink is de traditionele vorm, die echter als nadeel heeft dat het oplossen variabel is waardoor nachtelijke hypoglycaemie kan ontstaan. Daarom zijn twee andere vormen ontwikkeld die reproduceerbaarder voor een langdurige stabiele insulinespiegel zorgen en in principe slechts één- of tweemaaldaags hoeven te worden toegediend. Door de B-keten met twee argininemoleculen te verlengen en de asparagine op A21 te vervangen door glycine ontstaat insuline glargine,

- een insulinevorm die in zuur milieu oplost maar in het neutrale weefselvocht neerslaat, waarna het oplossen langzaam plaatsvindt. Insuline detemir wordt vooral gekenmerkt door de myristinezuurketen waarmee het op positie B29 geconjugeerd is. Dit insuline vormt hexameren na injectie, en na opname in de bloedbaan zal via de myristinezuur-keten een complex met albumine gevormd worden. De insuline komt slechts langzaam vrij uit dit complex.
- Door insuline in te bouwen in polymeren kan ook een vertraagde afgifte verkregen worden. Een interessant concept is de Medusa-technologie die gebruikt wordt in Basulin<sup>®</sup>. Van een biodegradeerbare co-polymeer van leucine (hydrofoob) en glutaminezuur (hydrofiel) worden nanodeeltjes met een grootte van 20 tot 50 nm gemaakt. De nanodeeltjes worden gevormd door de (non-covalente) hydrofobe interacties van de polyleucine-delen in de ketens. In deze nanodeeltjes wordt de insuline ingesloten. De nanodeeltjes geven de insuline gelijkmatig af over een periode van 24 uur. In een fase IIa-studie werd aangetoond dat Basulin<sup>®</sup> even effectief was als insuline glargine. (Chan *et al*, 2005 ; [www.flamel-technologies.fr/techAndProd/basulin02072005.pdf](http://www.flamel-technologies.fr/techAndProd/basulin02072005.pdf)).
- door mengsels van verschillende insulintypes te maken kan het aantal injecties gereduceerd worden (tabel 2b). Dit is echter iets wat niet zelf door patiënt of behandelaar gedaan moet worden, omdat veel van de verschillende insulineproducten onverenigbaar met elkaar zijn.



*Figuur 3. Relatieve insulineplasma spiegels (genormaliseerd) na toediening van verschillende soorten insuline per injectie en na inhalatie met het Exubera<sup>®</sup> systeem (Triplitt, 2007).*

Figuur 3 toont de (genormaliseerde) plasmaspiegels van insuline die gevonden worden na toediening van een aantal types insuline met verschillende werkingsduur. Het injecteren van de insuline is door de introductie van de insulinepen in 1985 verbeterd. De dunnere naald, hogere doseernauwkeurigheid en de dosisflexibiliteit verbeteren het comfort en verminderen de pijn voor de patiënt. Voorts verminderen de pennen de kans op doseerfouten. Verder resulteert het injecteren op een constante injectiediepte in een verbeterde reproduceerbaarheid van de oploskinetiek van de middellang- en langwerkende insulines. Tenslotte bieden de pennen het voordeel dat via hoorbare 'clicks', uitleesbare digitale schermen en geheugenfuncties de compliance verbeterd alsmede gecontroleerd kan worden (Rex *et al*, 2006).

Een optimale controle van de bloedsuikerspiegel kan naast het toedienen van meerdere dagelijkse injecties ook bereikt worden met het subcutaan toedienen van kortwerkende insuline via een elektromechanische insulinepomp. Door bij deze zogenaamde continue subcutane insuline-infusie (CSII) gebruik te maken van insulinepompen waarvan de toedieningssnelheid door de patiënt ingesteld kan worden, kan een optimale controle van de bloedsuikerspiegel worden verkregen. In verschillende klinische studies werd aangetoond dat de effectiviteit van continue infusie vergelijkbaar was met die van de gewone subcutane injectie (Flood, 2006). Deze pompen kunnen ook gebruikt worden voor de continue toediening via de intraperitoneale route. Dat heeft als voordeel dat de opname via het poortadersysteem plaatsvindt wat de fysiologische situatie weerspiegelt. Deze pompen vinden vooral hun toepassing bij patiënten waarbij de controle van de bloedsuikerspiegel problemen oplevert. Voorbeelden zijn zwangere patiënten, patiënten met een onregelmatige levensstijl en patiënten met een historie van ernstige hypoglycaemie. De afgelopen jaren zijn deze pompen kleiner en gebruiksvriendelijker geworden. Een belangrijk risico blijft echter een onverwachte niet opgemerkte interruptie van de insulinetoediening, bijvoorbeeld door het afknellen van een slangetje.

Naaldloze jetinjectoren injecteren insulinedruppeltjes of -deeltjes onder druk door de huid. Voor patiënten met angst voor naalden kan zo'n systeem een oplossing zijn. Hoewel er enige studies in de mens gedaan zijn met dit soort systemen (Bremseth en Pass, 2001), heeft 40 jaar ontwikkeling aan naaldvrije injectiesystemen nog niet tot een fase III-studie geleid (Cefalu, 2004a).

## Alternatieve toedieningswegen en -vormen voor insuline

De redenen om onderzoek te doen naar alternatieve toedieningswegen en -vormen voor insuline zijn in de inleiding al genoemd. De associatie van pijn en ongemak die patiënten hebben met de injectie is zonder meer de belangrijkste reden. Daarnaast zou een alternatieve toedieningsweg vooral voor patiënten met angst voor het prikken en patiënten die zichzelf niet goed kunnen prikken, zoals bejaarde of slechtziende patiënten, een uitkomst zijn. Een nieuwe toedieningsweg en bijbehorende toedieningsvorm zullen echter wel aan de eisen moeten voldoen die ook aan de injecteerbare vormen worden gesteld (zie tabel 1). De klinische resultaten zullen in ieder geval niet slechter mogen zijn dan na insulinegebruik per injectie.

### Orale toediening

Orale toediening wordt door de overgrote meerderheid van patiënten beschouwd als de meest aantrekkelijke route voor het toedienen van geneesmiddelen. Bovendien zou absorptie vanuit het maagdarmkanaal resulteren in de gewenste opname in het poortadersysteem. De membranen van de maag en de dunne darm zijn echter impermeabel voor insuline. Daarnaast bevat het maagdarmkanaal proteolytische enzymen die insuline snel afbreken. Tot nu toe zijn alle pogingen om een effectieve orale toediening voor insuline te ontwikkelen mislukt. Toegepaste concepten gebaseerd op absorptieverbeterende additieven, proteaseremmers, conjugatie van de insuline of gerichte vrijgifte in het maagdarmkanaal bleken allemaal in de mens onvoldoende effectief. Daarbij dient ook in ogenschouw genomen te worden dat de eis voor een snelle absorptie van de kortwerkende insulines de orale route per definitie ongeschikt maakt voor deze vorm van insulinetoediening. De verblijftijd in de maag en de darm, en de variatie daarin, resulteren in een te laat begin van de absorptie die bovendien niet reproduceerbaar zal zijn. Daarom lijkt de orale route alleen geschikt voor de toediening van insuline die de basale insulinespiegel moet handhaven.

Hexyl-insuline-monoconjugate-2 (HIM2) is een insuline-analoon waarbij de lysine op positie B29 geconjugeerd is met polyethyleenglycol-7-hexyl-groep. Dit insulinederivaat heeft een biologische beschikbaarheid van ongeveer 5% na orale toediening (Still, 2002; Cefalu, 2004b). De resultaten van een fase I/II-studie waren echter marginaal. Statistisch significante verschillen in glucosespiegels ten opzichte van de controlegroep, die geen additionele insuline had gekregen, werd slechts verkregen na het poolen van de data uit de twee deelnemende centra. Verder was de variatie in het effect erg groot, en wel >50% (Clement *et al*, 2004). In de Eligen<sup>®</sup>-technologie wordt gebruikt gemaakt van natrium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]-caprylaat (SNAC). Deze hulpstof gaat een zwakke niet-covalente

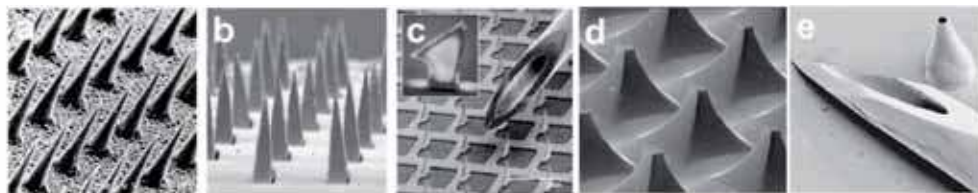
interactie aan met insuline, die insuline lipofieler maakt. Dit zou leiden tot een verhoogde transcyclulaire opname van oraal toegediend insuline. Bovendien zou SNAC de insuline beschermen tegen proteolytische enzymen (Malkov *et al*, 2005). In 2004 werd een *proof of concept*-studie gepubliceerd (Kydron *et al*, 2004). Maar een in 2005 gestarte fase II-studie mislukte en het lijkt er op dat dit product voorlopig in fase II gestrand is ([www.emisphere.com/pr.asp](http://www.emisphere.com/pr.asp)).

### Rectale toediening

Evenals het membraan in de hogere darm is ook het rectale membraan impermeabel voor insuline. Hoewel in het verleden regelmatig pogingen zijn ondernomen om met behulp van absorptieverbeteraars insuline via de rectale route toe te dienen, is dit nooit een succes geworden en is men tot nu toe niet verder gekomen dan dierproeven.

### Transdermale toediening

Het stratum corneum is de belangrijkste barrière in de transdermale toediening van insuline. Het eiwit is te groot en te hydrofiel om gemakkelijk in deze lipofiele laag van dode cellen te penetreren. Een reeks van technologieën zoals occlusie, iontoforese, sonoporiatie (laag-frequent ultrageluid) of de toepassing van penetratieverbeteraars en allerlei lipide vesicles leverden niet het gewenste resultaat op (Cefalu, 2004a/2004b). Sinds januari 2006 is een systeem, waarin gebruik wordt gemaakt van laagfrequent ultrageluid, in fase II-ontwikkeling. Echter, resultaten zijn nog niet bekend (Smith *et al*, 2003). De toepassing van micronealden zou de barrière kunnen slechten die het stratum corneum vormt (figuur 4). Door eerst



*Figuur 4. Voorbeelden van verschillende systemen voor transdermale toediening met behulp van micronealden (Prausnitz, 2004).*

- a: 150 µm lange massieve naalden gemaakt uit een silicium wafer;*
- b: 1000 µm lange massieve naalden met lasertechnologie gemaakt van staal;*
- c: titanium naalden (330µm lang) gemaakt door etsen met zuur;*
- d: massieve naalden(200 µm) geëtst uit een silicium wafer;*
- e: holle micronealden (500 µm) gevormd door electrodepositie (het aanbrengen van een coating door middel van lading) van metaal op een kunststofpolymeer.*

de huid met micronaalden 'lek' te maken en daarna een pleister met insuline aan te brengen, kan in principe absorptie verkregen worden (Prausnitz, 2004). De vraag is echter wel in welke mate met deze technologie de insulinespecifieke eisen betreffende absorptiesnelheid en nauwkeurigheid gehaald kunnen worden. Veelal geven pleisters langzame absorptie.

### **Nasale toediening**

Het neusslijmvlies is permeabel voor kleine peptiden zoals oxytocine en desmopressine. Insuline is echter te groot om zonder meer via de membranen in de neus te worden geabsorbeerd. Daarom zijn er absorptiebevorderende additieven noodzakelijk. In een studie waarin insuline gedurende 4 maanden nasaal werd toegediend in een gevriesdroogde formulering met natriumglycocholaat werd absorptie gevonden. De absorptie was echter maar in 3 van de 10 patiënten voldoende om parenterale toediening van insuline te stoppen. Bovendien melden alle patiënten irritatie van de neus na toediening (Lalej-Bennis *et al*, 2001a). In een tweede studie (die 6 maanden duurde) werd, naast het natriumglycocholaat, methylcellulose aan de formulering toegevoegd. Maar ook deze formulering gaf irritatie (Lalej-Bennis *et al*, 2001b).

Cyclopentadecalacton is een absorptiebevorderende hulpstof afkomstig uit de *Angelica archangelica*. Een waterige nasale spray waarin deze verbinding samen met kortwerkende insuline verwerkt was, werd getest in twee studies (Leary *et al*, 2005, Leary *et al*, 2006). De biologische beschikbaarheid van de nasaal toegediende insuline was 14-19% ten opzichte van subcutaan toegediende insuline. Hoewel er snelle absorptie van de insuline gevonden werd na toediening van ten minste 18.75 IU insuline, was de interindividuele absorptie variabel. Ook werd er door een aantal vrijwilligers melding gemaakt van lichte irritatie in de neus of keel. Het product bevindt zich in fase II-studies.

### **Oromucosale toediening**

De slijmvliezen van de wang zijn evenals het neusslijmvlies impermeabel voor insuline. Dus ook hier zijn penetratieverbeteraars noodzakelijk om opname in de algemene circulatie te bewerkstelligen. Omdat het absorberende membraan hier direct toegankelijk is, kan bij succesvolle penetratiebevordering de absorptie ook snel zijn. Oralin® (ook wel Oral-lyn®) is een spray die naast insuline een reeks oppervlakteactieve verbindingen bevat. De vloeistof wordt in de mond gespoten vanuit een spuitbusje met drijfgas. In de patenten van de producent (Generex Biotechnology) wordt gesproken over de vorming van micellen of liposomen. Dat laatste lijkt echter gezien de aanwezigheid van natriumlaurylsulfaat in de formulering onwaarschijnlijk. De detergentia in de formulering zorgen hier

waarschijnlijk voor een tijdelijke verhoging van de permeabiliteit van het membraan. Met dit product zijn een aantal klinische studies uitgevoerd. In een studie met 6 patiënten werd aangetoond dat deze orale insulinespray sneller werkzaam was dan subcutane injectie en bovendien korter werkzaam was (Cernea *et al*, 2005). Een tweede studie met 23 patiënten met diabetes type 2 liet zien dat 100 IU insuline als orale spray een groter effect op de postprandiale glucosespiegel had dan 0.1 IU/kg subcutane insuline (Guevara-Aguirre *et al*, 2004). Op basis van deze studies is het product in Ecuador al op de markt. Maar helaas is er geen informatie beschikbaar over de effectiviteit, veiligheid en bijwerkingen in grote populaties patiënten. Naar moderne maatstaven gemeten moet dit product dan ook worden beschouwd als een product in fase II.

### **Toediening per inhalatie**

De toediening van insuline per inhalatie is de eerste niet-invasieve route die voor insuline op de markt is gekomen (McMahon en Arky, 2007). De goedkeuring door de autoriteiten van Exubera® in 2006 mag dan ook als een echte doorbraak worden beschouwd. Zoals in de inleiding beschreven, is het al sinds 1924 bekend dat insuline via de longen kan worden opgenomen in de algemene circulatie. Na de eerste pogingen in 1924 en 1925 zijn er regelmatig pogingen ondernomen om een inhaleerbare insuline te ontwikkelen, waarvan een aantal voorbeelden zijn: Gänsslein, 1925; Knick en Wehr, 1953; Wigley *et al*, 1971. Het heeft echter tot 2006 geduurd voordat een insulinevorm voor inhalatie op de markt kwam, wat een aantal oorzaken heeft. Insuline is een te groot molecuul om geabsorbeerd te worden via het membraan van de luchtwegen. Absorptie in de algemene circulatie vindt alleen plaats via het membraan van de alveoli. Dit membraan is permeabel voor eiwitten met een maximaal molecuulgewicht van ongeveer 20 kDa (Patton, 1996; Mastrandrea en Quattrin, 2006; Brain, 2007). Het alveolaire membraan biedt enerzijds een groot oppervlak voor absorptie (circa 100 m<sup>2</sup>). Anderzijds is dit absorptiemembraan moeilijk te bereiken. Het is juist deze moeilijke bereikbaarheid van het absorberende membraan geweest, die de vele mislukkingen in de ontwikkeling van inhaleerbare insuline verklaart. Om de alveoli te bereiken moeten de aërosoldeeltjes het volledige luchtwegstelsel passeren en het vergt weinig voorstellingsvermogen om te begrijpen dat voor een aërosol de passage van een keelholte gevolgd door 23 bifurcaties (vertakkingen) onvermijdelijk resulteert in variaties. Tel daarbij op de variatie in patiëntgebonden aspecten zoals het inhalatiedebiet en de anatomie van de luchtwegen en het moge duidelijk zijn dat de alveolaire depositie van aërosoldeeltjes beperkt is en variabel. Deze variatie staat natuurlijk op gespannen voet met de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid die voor de toediening van insuline noodzakelijk is. Insuline is een sterk werkzaam

geneesmiddel met een relatief smalle therapeutische breedte. Oude inhalatiesystemen die zijn ontwikkeld voor het gebruik in astma en COPD (ziekten waarbij depositie in de generaties 6 t/m 16 van de luchtwegen of depositie verdeeld over de totale long gewenst is), zijn ongeschikt om met voldoende nauwkeurigheid insuline toe te dienen. De afgelopen twee decennia zijn er diverse inhalatiesystemen en formuleringen ontwikkeld die een reproduceerbare depositie in de alveoli geven. Verbeteringen treden onder andere op door:

- een inhalatiesysteem te ontwikkelen dat al een goede aërosol genereert bij een laag inhalatiedebiet, waardoor er slechts een kleine fractie verloren gaat vanwege inertiaële impactie in de keelholte en bifurcaties;
- de aërosol te genereren op het moment dat de inhalatiesnelheid optimaal is, of het genereren van de aërosol onafhankelijk maken van de inhalatie;
- het genereren van een aërosol met een zeer nauwe deeltjesgrootteverdeling (alle deeltjes tussen 1-5  $\mu\text{m}$ );
- het ontwikkelen van formuleringstechnologie waarmee eiwitten tot stabiele droge poeders gemaakt kunnen worden;
- het formuleren van geneesmiddelen in zogenaamde grote poreuze deeltjes waardoor een verbeterd dispersiegedrag ontstaat en bovendien de deeltjes niet gefagocyteerd zullen worden door de macrofagen.

Toch is ook voor de nieuwe inhalatiesystemen de biologische beschikbaarheid niet meer dan 8-12% (Simsek *et al*, 2006). Naast Exubera<sup>®</sup>, dat al geregistreerd is, bevinden zich op dit moment diverse andere inhalatiesystemen voor insuline in fase III-studies. Anno 2007 lopen er meer dan 43 studies met inhaleerbare insuline, en het tijdschrift *Diabetes Technology and Therapeutics* (vol. 9, Supplement 1, 2007) wijdde recent een speciaal nummer aan de verschillende inhalatiesystemen voor inhaleerbare insuline en de klinische resultaten die tot nu toe bereikt zijn. De belangrijkste systemen zullen hieronder besproken worden.

- Exubera<sup>®</sup> is het enige systeem dat tot nu toe op de markt is, echter nog niet in Nederland. Het systeem, dat ontwikkeld is door Nektar Therapeutics in samenwerking met Pfizer is een zogenaamde actieve droogpoederinhalator (Harper *et al*, 2007). Gewone humane insuline is door sproeidrogen ingebouwd in een matrix van mannitol, glycine en natriumcitraat. In de originele verpakking kan dit poeder bewaard worden bij kamertemperatuur. Het poeder zit in blisters die 1 of 3 mg insuline bevatten; 3 mg insuline komt overeen met 8 IU insuline. Omdat de werking van de Exubera<sup>®</sup>-inhalator dosisafhankelijk is, is éénmaal 3 mg niet equivalent aan 3 doseringen van 1 mg. De droogpoederinhalator wordt schematisch in figuur 5 gepresenteerd. Het systeem heeft de grootte van een forse brillenkoker. De blister wordt in het apparaat gestopt waarna met samengeperste lucht het poeder uit de blister in de inhalatiekamer (spacer) van



het systeem wordt verneveld. Nadat op deze wijze de aërosol is gemaakt, gaat de patiënt inhaleren. Dit heeft als voordeel dat de patiënt rustig kan inhaleren en de aërosolvorming niet beïnvloed wordt door het inhalatiedebiet dat de patiënt genereert. De inhalatiekamer is relatief klein, waardoor de insuline zich bij inhalatie in het eerste deel van het geïnhaleerde volume zal bevinden en dus waarschijnlijk dieper in de longen zal penetreren. Een nadeel hiervan is een relatief groot verlies van poederdeeltjes aan de wand van de kamer. Voorts moet de activeringsunit in de inhaler iedere twee weken vervangen worden, wat sterk kostenverhogend werkt. En het is de vraag of de patiënt dat trouw zal doen. Omdat de insuline in slechts twee sterkten te verkrijgen is, is de dosisflexibiliteit beperkt.

- Het AERx<sup>®</sup> insulien Diabetes Management System (iDMS) is een zogenaamde 'soft mist inhaler' waarmee een waterige oplossing van insuline verneveld wordt (Wollmer *et al*, 2007). Het systeem is ontwikkeld door Aradigm in samenwerking met Novo Nordisk. Het systeem genereert een aërosol door de vloeistof te persen door de geperforeerde dekfolie van de blister waarin de vloeistof is verpakt. Hierdoor ontstaat een straal die door zogenaamde 'Rayleigh break-up' een aërosol zal vormen. Omdat de blister met behulp van een lasersysteem perforaties heeft die allemaal dezelfde diameter hebben ( $\approx 1 \mu\text{m}$ ), zullen de druppeltjes in de aërosol in principe dezelfde grootte hebben, ruwweg 2 maal de diameter van de perforatie. In de inhaler wordt de vloeistof door de dekfolie geperst met behulp van een microprocessorgestuurde zuiger. Een flowsensor in



*Figuur 5. De Exubera<sup>®</sup> insuline-inhalator. Nadat de blister in de inhalator is geplaatst en met de handel de lucht is samengeperst, kan het insulinepoeder in de inhalatiekamer tot aërosol worden gebracht (McMahon en Arky, 2007).*

het systeem zorgt er voor dat de aërosol pas wordt gecreëerd wanneer de patiënt het juiste inhalatiedebiet genereert. Dit zorgt voor een optimale longdepositie. Het systeem is kwetsbaar door de elektronica en de afhankelijkheid van de sterkte van de dekfolie. Maar mogelijk is de hoge prijs van de inhaler een nog groter probleem. Voorts is het een nadeel dat de oplossing in de blisters koel bewaard moet worden.

- Het AIR<sup>®</sup> 'inhaled insuline system' is een droogpoederinhalatiesysteem dat als specifiek kenmerk de toepassing van grote poreuze deeltjes heeft. De formulering bevat, naast gewone humane insuline, natriumcitraat en 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (het lichaamseigen longsurfactant). De poederdeeltjes worden gemaakt door sproeidrogen. Door deze formulering en de productie-technologie worden zeer poreuze deeltjes gemaakt die een geometrische diameter hebben die groter is dan 5 µm maar waarvan de aërodynamische diameter zich binnen het gewenste bereik van 1-5 µm bevindt. De poreuze deeltjes zijn beter tot aërosol te brengen dan niet-poreuze deeltjes. De inhalator die gebruikt wordt, is een vrij eenvoudige passieve dry powder inhaler (DPI) waarin de insulinedosis met een capsule wordt gebracht. De relatieve biologische beschikbaarheid van dit systeem is ongeveer 8%, wat minder is dan de twee voorgaande producten (Muchmore *et al*, 2007; Ellis *et al*, 2007). Het lijkt er op dat door de formulering van insuline de werkingsduur van de insuline in vergelijking tot Exubera<sup>®</sup> en AERx verlengd is tot ongeveer 6 uur (Mastrandrea en Quattrin, 2006).
- Technosphere<sup>®</sup>-insuline is een insulinepoeder waarin het insuline als monomeer voorkomt. Door met een speciale precipitatietechniek de insuline neer te laten slaan op microkristallijne plaatjes van fumaryl-di-ketopiperazine worden deeltjes gevormd met een aërodynamische diameter van 2-3 µm, een zeer groot specifiek oppervlak en relatief hoge porositeit (figuur 6). Deze factoren zouden de longpenetratie verbeteren. Het poeder wordt in cartridges geplaatst in een passieve DPI. Omdat de insuline vanuit de deeltjes snel oplost en als monomeer voorkomt, is de absorptie veel sneller dan van de andere inhaleerbare insuline-



*Figuur 6. Scanningelektronenmicroscopische opname van Technosphere<sup>®</sup>-deeltjes (Richardson en Boss, 2007).*

vormen. De piek in de plasmaspiegel wordt al na 15 minuten bereikt en de insuline werkt slechts twee tot drie uur. Dit maakt deze insulinevorm buitengewoon geschikt voor preprandiale toediening (Richardson en Boss, 2007).

Zonder twijfel zijn er naast de vier genoemde systemen nog een aantal andere systemen in ontwikkeling, maar deze systemen bevinden zich nog niet in een fase I of II-studie en worden daarom hier niet behandeld.

De bovengenoemde producten bevatten alle gewone humane insuline die voor preprandiale toediening gebruikt kan worden. Uit farmacokinetische studies is gebleken dat de werking ongeveer 15 minuten na inhalatie intreedt, de piek in de plasmaspiegel wordt rond de 1 uur gevonden en de werking houdt ongeveer 4 uur aan. Inwerkingtreding en piekspiegel zijn sneller dan van gewone subcutaan toegediende insuline en vergelijkbaar met snelwerkende insuline analoga (zie figuur 3). Uit de studies met het Technosphere<sup>®</sup>-systeem kan geconcludeerd worden dat aggregatiestatus van de insuline een belangrijke determinant is voor de absorptiesnelheid. Blijkbaar resulteert het snel oplossen van de insuline in de monomere vorm in een zeer snelle absorptie. Dit is in principe een belangrijk voordeel voor de preprandiale toediening.

Langwerkende insulines die per inhalatie worden toegediend, zijn er nog niet en bevinden zich op dit moment nog in een vroeg stadium van ontwikkeling. Voor het AIR<sup>®</sup>-systeem wordt wel een langwerkend insuline ontwikkeld (Mastrandrea en Quattrin, 2006).

Naar de effectiviteit en veiligheid van geïnhaleerde kortwerkende insuline is inmiddels uitvoerig onderzoek gedaan, voornamelijk met de Exubera<sup>®</sup> en AERx<sup>®</sup>. In de literatuur zijn artikelen over de fase III-studies verschenen. Studies zijn uitgevoerd in type I en type II diabetici. Met geïnhaleerde insuline in combinatie met langwerkende subcutane insuline in type I diabetici. Met geïnhaleerde insuline als monotherapie en geïnhaleerde insuline in combinatie met orale antidiabetica in type II diabetes (Skyler *et al*, 2001; Hermanssen *et al*, 2004; Cefalu *et al*, 2004; Hollander *et al*, 2004; Quattrin *et al*, 2004; DeFronzo *et al*, 2005; Skyler *et al*, 2005; Rosenstock *et al*, 2005; Barnett *et al*, 2006a; Barnett *et al*, 2006b; Skyler *et al*, 2007). In een recente meta-analyse zijn de resultaten van deze studies onder de loep genomen (Ceglia *et al*, 2006). Voorts is er recent een overzichtartikel betreffende de klinische ervaringen met geïnhaleerde insuline verschenen (Mastrandrea en Quattrin, 2006). Tenslotte is inmiddels ook in de Nederlandstalige literatuur de toepassing van de Exubera<sup>®</sup> beschreven (Luik en Veneman, 2006; Simsek *et al*, 2006).

Het gehalte aan geglycosyleerde insuline (HbA<sub>1c</sub>) is de belangrijkste maat voor de effectiviteit van de behandeling met insuline. Uit de analyse blijkt dat de

geïnhaleerde insuline in effectiviteit bijna gelijkwaardig is aan subcutaan toegediende insuline. Geïnhaleerde insuline is effectief in patiënten met diabetes type I en type II. In patiënten met diabetes type II was de geïnhaleerde insuline effectiever dan orale antidiabetica. De acceptatie door de patiënten is goed en het inhaleren krijgt de voorkeur boven injecteren, al zijn er patiënten die het Exubera<sup>®</sup>-systeem te groot vinden (Hirsch, 2007). Er was geen verschil in de incidentie van ernstige hypoglycaemie voor geïnhaleerde en geïnjecteerde insuline, maar de incidentie was wel groter ten opzichte van orale antidiabetica. Dit alles wijst er op dat preprandiale inhaleerbare insuline een geschikt alternatief zou kunnen zijn voor kortwerkende subcutane insuline. Er zijn echter zeker ook een paar beperkingen in het gebruik, bijwerkingen en vragen rondom de veiligheid op lange termijn (Hirsch, 2007):

- rokers vertonen een sterk toegenomen absorptie van de insuline en rokers moeten dan ook ten minste 6 maanden met roken gestopt zijn voordat zij inhaleerbare insuline mogen gaan gebruiken;
- er zijn nog geen studies in patiënten met longziekten zoals astma of COPD uitgevoerd. Deze aandoeningen gelden dan (voorlopig) ook als een contra-indicatie. In een studie van Henry (Henry *et al*, 2004) bleek de absorptie in patiënten met astma verlaagd te zijn vergeleken met een controlegroep;
- een lichte hoest is de meest voorkomende nevenwerking van geïnhaleerde insuline;
- inhaleerbare insuline veroorzaakt een kleine afname in de longfunctie, die klinisch niet relevant is. In de eerste maanden van het gebruik treedt een lichte daling op van de FEV<sub>1</sub>, deze afname stopt echter bij langer durende behandeling. De koolmonoxidiffusiecapaciteit daalt ook licht maar herstelt zich na het stoppen van de inhalaties;
- bij een klein percentage van de patiënten (1.5 – 2.3%) werd gedurende de eerste 6 maanden van het gebruik van Exubera<sup>®</sup> een daling van de longfunctie met meer dan 20% waargenomen. Bij deze patiënten mag de therapie met geïnhaleerde insuline niet worden voortgezet. Het is daarom noodzakelijk om 6 maanden na het starten van de therapie te controleren of de FEV<sub>1</sub> niet met meer dan 20% is afgenomen. Daarna dient jaarlijks controle van de FEV<sub>1</sub> plaats te vinden;
- antilichamspiegels tegen insuline zijn in de inhalatiegroep licht verhoogd. Maar deze verhoging had geen verdere klinische effecten;
- de belangrijkste vragen die momenteel echter nog spelen rondom inhaleerbare insuline hebben betrekking op de veiligheid op lange termijn. De langste studie heeft twee jaar geduurd, terwijl insuline in beginsel levenslang moet worden gebruikt. Wat hierbij een grote rol speelt is het gegeven dat insuline een groeifactor is en er angst bestaat voor eventuele oncogene effecten in de longen

op de lange termijn (Von Kriegstein en Von Kriegstein, 2007). Tot nu toe is daarvoor echter in geen enkele studie enige aanwijzing gevonden. Op grond van bovenstaande beperkingen en risico's dient het gebruik van inhaleerbare insuline voorlopig alleen als een alternatief voor subcutane insuline beschouwd te worden wanneer daarvoor duidelijke indicaties zijn, zoals naaldfobie of slechte compliance. Deze terughoudendheid wordt verder nog eens versterkt door het feit dat de inhaleerbare insuline waarschijnlijk een stuk duurder zal zijn dan de subcutane injectie. De huidige vormen van inhaleerbare insuline kunnen alleen als preprandiale insuline gebruikt worden. De ontwikkeling van inhaleerbare langwerkende insuline zal, wanneer het al lukt om de technische problemen op te lossen, zonder twijfel nog jaren op zich laten wachten. Dat betekent dat de patiënt voorlopig de basale insuline zal moeten blijven injecteren en er van inhalatie als monotherapie voorlopig geen sprake zal zijn in de behandeling van diabetes mellitus type 1.

Bovengenoemde aspecten maken bovendien duidelijk dat er nog veel te verbeteren valt aan de huidige systemen voor inhaleerbare insuline en er dus zeker in de toekomst nog ruimte is voor een tweede generatie systemen, systemen die een aantal van de belangrijke nadelen van de huidige systemen (zoals de lage biologische beschikbaarheid en de grootte van het apparaat) zouden kunnen verminderen.

## Referenties

- Barnett AH, Dreyer M, Lange P en Serdarevic-Pehar M.** An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2006a; 29: 1282–1287.
- Barnett AH, Dreyer M, Lange P en Serdarevic-Pehar M.** An open, randomized, parallel-group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with glibenclamide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on metformin. *Diabetes Care* 2006b; 29: 1818–1825.
- Brain JD. Inhalation, deposition, and fate of insulin and other therapeutic proteins. *Diabetes Technol Ther.* 2007; 9:S4-S15.
- Bremseth DL en Pass F.** Delivery of insulin by jet injection: recent observations. *Diabetes Technol Ther.* 2001; 3: 225-232.
- Chan Y-P, Meyrueix R, Kravtsoff R, Soula O en Soula G.** Basulin, a long-acting formulation of human insulin based on medusa nanoparticles, *Nanobiotechnology* 2005; 1: 317-318.
- Cefalu WT, Skyler JS, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng S en**

**Gelfand RA.** Inhaled Insulin Study Group: Inhaled human insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001; 134: 203–207.

**Cefalu WT.** Evolving strategies for insulin delivery and therapy. *Drugs* 2004a; 64: 1149-1161.

**Cefalu WT.** Concept, strategies, and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diabetes Care* 2004b; 27: 239-246.

**Ceglia L, Lau J en Pittas AG.** Meta-analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 145: 665-675.

**Cernea S, Kidron M, Wohlgelernter J, en Raz I.** Dose-response relationship of an oral insulin spray in six patients with type 1 diabetes: a single-centre, randomized, single-blind, 5-way crossover study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1562-1570.

**Clement S, Dandona P, Still JG en Kosutic G.** Oral modified insulin (HIM2) in patients with type 1 diabetes mellitus: results from a phase I/II clinical trial. *Metabolism* 2004; 53: 54-58.

**DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW en Phillips LS.** Exubera Phase III Study Group: Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1922–1928.

**Ellis SL, Gemperline KA en Garg SK.** Review of phase 2 studies utilizing the AIR particle technology in the delivery of human insulin inhalation powder versus subcutaneous regular or lispro insulin in subjects with type 1 or type 2 diabetes. *Diab Technol Ther* 2007; 9: S48-S56.

**Flood T.** Advances in insulin delivery systems and devices: beyond the vial and syringe. *Insulin* 2006; 1: 99-108.

**Gänsslein M.** Über Inhalation von Insulin. *Klin Wochenschr* 1925; 4: 71.

**Guevara-Aguirre J, Guevara M, Saavedra J, Mihic M en Modi P.** Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. *Diab Metab Res Rev* 2004; 20: 472-478.

**Harper NJ, Gray S, De Groot J, Parker JM, Sadrzadeh N, Schuler C, Schumacher JD, Seshadri S, Smith AE, Steeno GS, Stevenson CL, Taniere R, Wang M en Bennett DB.** The design and performance of the exubera pulmonary insulin delivery system. *Diab Technol Ther* 2007; 9: S16-S27.

**Heller S, Koslovski P en Kurtzhals P.** Insulin's 85th anniversary -an enduring medical miracle. *Diab Res Clin Pract* 2007; doi 10.1016/j.diabres.2007; 04.001

**Hermansen K, Rønnemaa T, Petersen AH, Bellaire S en Adamson U.** Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 162-167.

**Hirsch IB.** Treatment of patients with severe insulin deficiency; what we have learned over the past 2 years. *Am J Med* 2004; 116: 17S-22S.

**Hirsch IB.** Arguments against the use of inhaled insulin. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: S111-S114.

**Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL en Levin SR.** Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6 month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356-2362.

**Johnson IS.** Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983 Feb 11; 219(4585): 632-637.

**Kidron M, Dinh S, Menachem Y, Abbas R, Variano B, Goldberg M, Arbit E en Bar-On H.** A novel per-oral insulin formulation: proof of concept study in non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2004; 21: 354-357.

**Knick B en Wehr J.** Insulinwirkung bei organnaher Anwendung durch Aerosol. *Klin Wochenschr* 1953; 31: 310-311.

**Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, Zirinis P, Coste A, Escudier E, Chast F, Peynegre R, Selam JL en Slama G.** Efficacy and tolerance of intranasal insulin administered during 4 months in severely hyperglycaemic Type 2 diabetic patients with oral drug failure: a cross-over study. *Diabet Med* 2001a; 18: 614-618.

**Lalej-Bennis D, Boillot J, Bardin C, Zirinis P, Coste A, Escudier E, Chast F, Peynegre R, Slama G en Selam JL.** Six month administration of gelified intranasal insulin in 16 type 1 diabetic patients under multiple injections: efficacy vs subcutaneous injections and local tolerance. *Diabetes Metab* 2001b; 27: 372-7.

**Leary AC, Stote RM, Cussen K, O'Brien J, Leary WP en Buckley B.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin administered to patients with type 1 diabetes: a preliminary study. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 81-88.

**Leary AC, Stote RM, Breedt HJ, O'Brien J en Buckley B.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin administered to healthy subjects in escalating doses. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 124-130.

**Luik PT en Veneman TF.** Inhalatie-insuline: een nieuwe weg in de optimalisering van glucoseregulatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 833-838.

**Malkov D, Angelo R, Wang HZ, Flanders E, Tang H en Gomez-Orellana I.** Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies. *Curr Drug Deliv* 2005; 2: 191-197.

**Mastrandrea LD en Quattrin T.** Clinical evaluation of inhaled insulin. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1061-1075.

**McMahon GT en Arky RA.** Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 497-502.



**Muchmore DB, Silverman B, De La Peña A en Tobian J.** The AIR inhaled insulin system: system components and pharmacokinetic/glucodynamic data. *Diabetes Technol. Ther.* 2007; 9: S41-S47.

**Mutschler E.** *Arzneimittelwirkungen.* Wiss Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001.

Patton JS. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. *Adv Drug Deliv Rev* 1996; 19: 3-36.

**Prausnitz MR.** Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56, 581-587.

**Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ en Schwartz SL.** Exubera Phase III Study Group: Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 2622-2627.

**Rex J, Jensen KH en Lawton SA.** A review of 20 years' experience with the NovoPen family of insulin injection devices. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 367-401.

**Richardson PC en Boss AH.** Technosphere insulin technology. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: S65-S72.

**Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, Hender R, Lan SP en Cefalu WT.** Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 549-558.

**Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al.** International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.

Simsek S, De Galan BE, Tack CJ en Heine RJ. Behandeling van patiënten met diabetes mellitus door middel van inhalatie-insuline, *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 829-832.

**Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landschulz WH, Balagtas CC, Cheng SL en Gelfand RA.** Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001; 357: 331-335.

**Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE en Gerstein HC.** Inhaled Insulin Phase III Type 1 Diabetes Study Group: Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1630-1635.

**Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J en Duggan W.** Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group: Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 3: 579-585.

**Smith NB, Lee S, Maione E, Roy RB, McElligott S en Shung KK.** Ultrasound-mediated transdermal transport of insulin in vitro through human skin using novel transducer designs. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 311-317.



**Still JG.** Development of oral insulin: progress and current status. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: S29-37

**The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.

**Triplitt CL.** New technologies and therapies in the management of diabetes. *Am J Manag Care* 2007; 13: S47-54.

**UK Prospective Diabetes Study Group.** UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease [published correction appeared in *Diabetes*. 1996, 45, 1655]. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258. Von Heubner W en De Jongh S.. Uber inhalation von insulin. *Klin Wochenschr* 1924; 51: 2342–2343.

**Von Kriegstein E en Von Kriegstein K.** Inhaled insulin for diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 2106.

**Wigley F, Londono J, Wood S, Shipp J en Waldman R.** Insulin across respiratory mucosa by aerosol delivery. *Diabetes* 1971; 20: 552–556.

**Wollmer P, Pieber TR, Gall MA en Brunton S.** Delivering needle-free insulin using AERx iDMS (insulin diabetes management system) technology. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: S57-S64.

### Exubera® van de markt

*Enkele dagen voor het ter perse gaan van dit boekje op 18 oktober 2007 heeft licentiehouder Pfizer aangekondigd dat het zijn inhaleerbare insuline Exubera® zal terugtrekken per 1 februari 2008. De eigendomsrechten zullen worden teruggegeven aan Nektar, het bedrijf dat Exubera® ontwikkeld heeft. Daarmee is de grootste financiële flop in de farmacie een feit. Dit besluit betekend voor Pfizer een afschrijving van 2,8 miljard dollar. Bovendien is het de eerste keer in de geschiedenis dat een product binnen een jaar na zijn introductie alleen vanwege commerciële redenen van de markt wordt gehaald.*

In haar verklaring laat Pfizer weten dat de tegenvallende commerciële resultaten van het product de belangrijkste reden achter dit besluit zijn. Officieel laat Pfizer weten “dat het bedrijf er niet in geslaagd is om Exubera® geaccepteerd te krijgen bij patiënten en artsen”. Het gegeven dat de omzet van Exubera® in de eerste 6 maanden van 2007 slechts 12 miljoen dollar laat zonder meer zien dat verdere investeringen in dit product niet verantwoord zijn.

Commentatoren wijzen echter ook op er een paar andere factoren een belangrijke rol hebben gespeeld. De voortdurende twijfels over de pulmonale veiligheid (afname van de longfunctie en een in de literatuur steeds weer herhaald vermeend risico op longkanker) hebben artsen terughoudend gemaakt in het voorschrijven van het product. Daarnaast vinden veel patiënten de inhaler te groot wat het systeem minder aantrekkelijk maakt. Andere nadelen die genoemd worden zijn de hoge prijs, de lage biologische beschikbaarheid en het beperkte aantal doseringssterkten wat beschikbaar is (3 IU en 8 IU). Het besluit van Pfizer roept ook de vraag op de andere bedrijven die een inhaleerbaar insulineproduct aan het ontwikkelen zijn zullen reageren. Voor zowel Novo Nordisk (AERx®), als Eli Lilly (AIR®) geldt dat hun product, behalve gebruiksgemak, geen therapeutisch voordeel zal bieden t.o.v. de injectie, en ook bij deze producten zal er twijfel omtrent de veiligheid van de pulmonaal toegediende insuline blijven bestaan. Helaas is er tot op dit moment door geen van deze bedrijven gereageerd op het besluit van Pfizer. Voor MannKind geldt dat haar Technosphere® systeem mogelijk een snellere inwerkingtreding heeft als geïnjecteerde insuline, maar de vraag blijft of dit voordeel zal opwegen tegen de voortdurende twijfel over de veiligheid.

Samengevat blijft het verbijsterend om de te zien hoe een product, wat bij zijn introductie in 2006 nog werd gepresenteerd als een middel met een marktpotentie van meer dan 2 miljard dollar per jaar, binnen één jaar volledig kan mislukken. Een verbijstering die nog eens versterkt wordt door het feit dat één van de belangrijkste veiligheidsvragen, het risico op longkanker, slechts berust op vermoedens en theoretische benaderingen terwijl er in geen enkele klinische studie ooit enige aanwijzing voor dit effect zijn gevonden.

Natuurlijk kunnen er uit deze Exubera®-casus ook een aantal belangrijke lessen geleerd worden. Wanneer met nieuwe toedieningsvormen of -wegen alleen een verbeterd toedieningscomfort (met daaraan gekoppeld een verbeterde compliance) kan worden verkregen, dan is het de vraag of zo'n product een plaats in de markt kan veroveren. Zeker is wel dat iedere twijfel over de veiligheid van het nieuwe product (zelfs wanneer die slechts op vermoedens berust) in ieder geval de kans op succes minimaliseert. Dit betekent dat in de toekomst nieuwe producten een echt therapeutisch voordeel zullen moeten bieden ten opzichte van de bestaande therapie om succesvol te worden. Het is in het geval van insuline maar de vraag of één van de huidige producten in ontwikkeling aan die eis kan voldoen.



## DR TW VAN HAEFTEN



TW van Haeften (1954) specialiseerde zich in de Interne Geneeskunde in het Acad. Ziekenhuis VU (Amsterdam). Na een jaar als research fellow in de Mayo Clinic (USA) te hebben gewerkt, promoveerde hij op onderzoek naar insulinesecretie. Naast ander onderzoek (hypoglykemie) richt hij zich op genetisch onderzoek bij overgewicht en diabetes mellitus. Na het afronden van het aandachtsgebied in de Endocrinologie in Groningen werkt hij sinds 1994 als internist-endocrinoloog in het UMC Utrecht, waar hij zich bezig houdt met patiëntenzorg op het gebied van endocrinologie, onderzoek op gebied diabetes mellitus, en onderwijs in de interne geneeskunde. Hij heeft diverse functies in wetenschappelijke verenigingen, en is (mede-)auteur van ruim 90 publicaties.

## DIABETES MELLITUS TYPE 2: pathofysiologie en erfelijkheid\*

**TW van Haeften**

### Inleiding

De normale glucosehuishouding en de rol van insuline hierbij is besproken in het eertse hoofdstuk.

Diabetes mellitus type 2 wordt veroorzaakt door een samenspel van externe (overmatige voeding en te weinig lichaamsbeweging) en genetische factoren. Terwijl de externe factoren vooral leiden tot insulineresistentie, hebben de genetische factoren invloed op de (afname van) de insulinesecretie en op de insulinegevoeligheid naast andere factoren zoals overgewicht. In het eerste gedeelte van dit hoofdstuk zal de normale en gestoorde glucosehuishouding, die bij de ontwikkeling van diabetes optreden, worden behandeld (Stumvoll *et al*, 2005). In het tweede gedeelte komen de genetische factoren aan bod, die ten grondslag liggen aan het optreden van diabetes mellitus type 2.

### Diabetes mellitus type 2

Diabetes mellitus type 2 treedt vooral op bij overgewicht, hoewel ongeveer 20% van de patiënten geen overgewicht heeft. Andersom ontwikkelt ongeveer 30% van de mensen met overgewicht diabetes. Daarmee is overgewicht weliswaar de belangrijkste risicofactor (naast familieanamnese en leeftijd) maar wordt ook duidelijk dat het niet de enige oorzaak kan zijn.

Bij diabetes blijkt de basale glucoseproductie in de lever verhoogd te zijn. Ook na een maaltijd is de glucoseproductie nog steeds te hoog door toegenomen glycogeenafbraak en glucosenieuwvorming (Woerle *et al*, 2006). Er wordt dan ongeveer evenveel glucose in hersenen en spierweefsel opgenomen als bij glucosetolerante controlepersonen. Een deel van de glucose wordt opnieuw opgenomen in de lever en het splanchnicus-gebied.

Diabetes wordt gekarakteriseerd door de combinatie van insulineresistentie en geleidelijke afname van de insulineafgifte door de  $\beta$ -cel in de pancreas. Nu is gebleken dat de mate waarin de pancreas zich kan aanpassen erg verschilt van mens tot mens, en dat dit aanpassingsvermogen één der voornaamste factoren is die de uiteindelijke ontwikkeling van diabetes bepaalt.

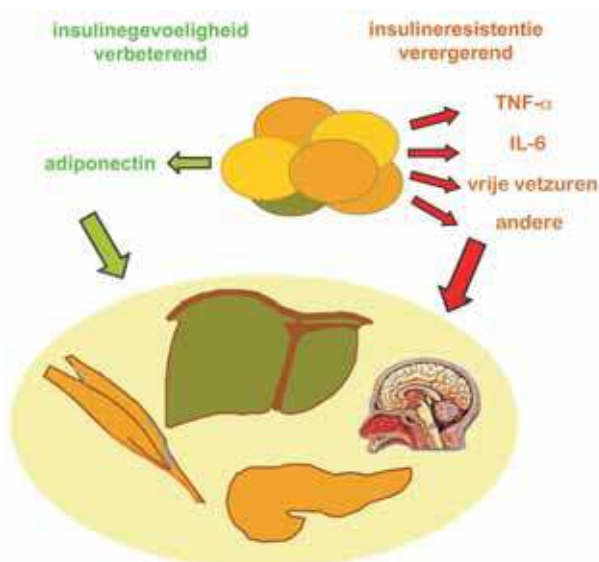
\* Dit hoofdstuk is verschenen in *Modern Medicine* 2007; 31: 209-13 en 249-53. Wij zijn uitgever Van Zuiden Communications B.V. dank verschuldigd voor de toestemming voor het overnemen van beide publicaties.

## Insulineresistentie

Insuline bindt zich aan de insulinerceptor hetgeen eerst leidt tot autofosforylering van de insulinerceptor zelf, gevolgd door activering van de IRS (*insuline receptorsubstraat*)-eiwitten. Hierna worden diverse andere eiwitten geactiveerd, die uiteindelijk leiden tot de verschillende werkingen van insuline. Deze behelzen activering van glucosetransporters (spier- en vetweefsel) voor de opname van glucose in de cel, activering van glycogeenopslag en remming van glycogeenafbraak, synthese van eiwit, en effecten op DNA waardoor celoverleving en -proliferatie worden beïnvloed (Stumvoll *et al*, 2005). IRS-eiwitten kunnen niet alleen worden geactiveerd door insuline, maar ze kunnen ook indirect worden geremd door diverse stoffen (bijvoorbeeld vrije vetzuren), en hormonen (*tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ), en *interleukine 6* (IL-6)). De insulinewerking kan ook worden geremd via specifieke activering van de afbraak van IRS-eiwitten. Ook de functie van andere eiwitten in de insulinesignaleringsroute kan worden geremd.

Met enige fantasie kan hier nog wel een 'klassieke' terugkoppeling (*feedback*) in worden gezien, althans voor de vetcel zelf: glucose (en vrije vetzuren) worden in de cel opgenomen na activering van deze insulinerceptorcascade. Als de vetcel groter wordt, produceert deze hogere hoeveelheden van stoffen die de IRS-eiwitten remmen, met als effect dat er minder van de glucose en vetzuren wordt opgenomen in de cel. Terwijl dit tot de normale fysiologie behoort, lijkt het er op dat op deze wijze ook de van overgewicht bekende insulineresistentie ontstaat, niet alleen in vetcellen maar ook in lever- en spierweefsel en waarschijnlijk ook in hersenweefsel. Inmiddels is gebleken dat er zes IRS-eiwitten bestaan.

Overigens is bij diabetes de insulinerceptorautofosforylering ook verminderd.



*Figuur 1. Productie door adipocyten van stoffen met hormonale werking.*

### **Overgewicht en insulineresistentie**

Vetcellen produceren een groot aantal stoffen die als hormoon functioneren (zoals TNF- $\alpha$  en IL-6), en vrije vetzuren, en een remmende werking op het IRS hebben. Bij groter worden van de vetcellen blijken ze meer van deze stoffen te produceren (figuur 1). Het TNF- $\alpha$ -effect leidt in de vetcellen tot ontremming van de vetafbraak. Dit resulteert er dan in dat er meer vrije vetzuren worden afgegeven.

Vrije vetzuren remmen indirect IRS-activiteit en remmen daardoor het glucose-metabolisme in spierweefsel en ontremmen de glucosenieuwvorming in de lever. IL-6 stimuleert waarschijnlijk de IRS-afbraak (Stumvoll *et al*, 2005).

Op diverse manieren bestaat er een sterke samenhang tussen toename van vetweefsel met ontstekingscomponenten, onder andere door activering van intracellulaire inflammatoire factoren (zoals *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B)) door vrije vetzuren, en door de effecten van interleukines (mogelijk ook uit macrofagen die in het vetweefsel liggen).

Daarnaast produceert vetweefsel ook adiponectine dat naast gunstige effecten op vaat-endotheel ook een verbeterend effect op insulinerwerking heeft. Naarmate vetcellen groter zijn produceren ze nu juist minder adiponectine. Dit leidt eveneens tot afname van de insulinerwerking. Adiponectine zelf (via AMP-kinase) remt glucosenieuwvorming in de lever, en het verhoogt glucoseopname in spierweefsel; tevens activeert adiponectine de vetzuurverbranding en remt het vetafbraak (Goldstein en Scalia, 2004). AMP-kinase blijkt een belangrijke activator te zijn van deze processen. Ook lichaamsbeweging heeft deze gunstige effecten via activering van AMP-kinase.

Adiponectine heeft zijn (goede) effecten waarschijnlijk deels te danken aan invloed op de mitochondria. Mitochondria blijken bij diabetes een andere vorm en verminderde functie te hebben. In hoeverre de andere factoren ook van invloed zijn op de afwijkingen in de mitochondria is nog onvoldoende duidelijk. Mogelijk hangen deze mitochondriale afwijkingen samen met veranderingen in het metabolisme waarbij zuurstofradicalen ontstaan met name tijdens hyperglykemie. Mitochondriale afwijkingen zijn waarschijnlijk van groot belang, hetgeen indirect ook blijkt uit bijvoorbeeld het feit dat metformine zijn bekende gunstige effecten waarschijnlijk onder andere via een mitochondriaal effect bewerkstelligt - alweer via AMP-kinase.

### **Insulinesecretie en de $\beta$ -cel in de pancreas**

Insulineresistentie geeft altijd aanleiding tot een verhoging van de insulineafgifte door een snelle aanpassing van de  $\beta$ -cellen in de pancreas. Ogenschijnlijk lijkt de insulinesecretie wel in orde: er is immers vaak een hogere nuchtere insuline-

spiegel dan bij glucosetolerante controlepersonen, en na een orale glucosetolerantietest (GTT) is na twee uur de insulinespiegel ook verhoogd. Hier blijkt het overgewicht van de diabetespatiënt een beslissende rol te spelen. Bij nauwkeurig onderzoek is gebleken dat de insulinespiegel zowel nuchter als na een GTT bij controlepersonen die hetzelfde overgewicht hebben als diabetespatiënten, nog hoger ligt. Uit onderzoek waar weinig verschil in lichaamsgewicht was tussen diabetespatiënten en controlepersonen, blijkt de aanpassing van de  $\beta$ -celfunctie aanzienlijk verminderd (ruim 50%) bij mensen met diabetes mellitus type 2, en zelfs al enigszins (25%) bij verminderde glucosetolerantie (IGT). Enerzijds is de basale insulinespiegel bij diabetespatiënten niet zo hoog als verwacht zou mogen worden, anderzijds leidt stimulering met glucose ook tot te weinig insulineafgifte (steeds relatief tot het overgewicht en/of de insulineresistentie). Voor deze verlaagde insulineafgifte worden drie mechanismen verantwoordelijk gehouden: glucosetoxiciteit, lipotoxiciteit en amyloïdvorming in het eilandje van Langerhans (tabel 1).

### Glucosetoxiciteit

Glucosetoxiciteit bestaat waarschijnlijk vrij acuut als verschijnsel dat een verhoogde glucosespiegel na een aantal dagen de insulineafgifte op reversibele wijze remt. Chronische hyperglykemie leidt evens tot een vorm van toxiciteit. We weten dat insulineafgifte in de loop van de jaren geleidelijk verder afneemt, en veel patiënten zullen na ruim 10 jaar met exogene insuline worden behandeld (terwijl insulineresistentie eigenlijk meestal niet wijzigt of het moet zijn dat de patiënt zwaarder is geworden). Meer chronisch wordt aangenomen dat een verhoogd glucoseaanbod leidt tot reactieve zuurstofradicalen (in de mitochondria) die toxisch zijn voor het DNA van de cel, en via NF- $\kappa$ B de  $\beta$ -cel tot apoptose (geprogrammeerde celdood) aanzetten. Een ander mogelijk mechanisme is dat er

*Tabel 1. Mogelijke negatieve invloeden op de functie van de 'zieke'  $\beta$ -cel van de pancreas.*

oorzaak	mediator	mechanisme
hyperglykemie	zuurstofradicalen (NF- $\kappa$ B) amyline (IAPP)-aggregaten	insulinegenremming, apoptose apoptose
vrije vetzuren	UCP-2, ceramide	mitochondriaal ATP $\downarrow$ kaliumkanaaldisfunctie apoptose (?)
TNF- $\alpha$ interleukinen	insulinesignalering remming IRS (?)	groei $\beta$ -cellen $\downarrow$ (?) transcriptie genen $\downarrow$ (?)



door hyperglykemie een verlies aan duodenum-homeobox-I (PDX-I; een transcriptiefactor in de  $\beta$ - en  $\delta$ -cellen van de eilandjes van Langerhans) optreedt. Dit is een kritische factor voor de insulinepromoteractiviteit.

### **Lipotoxiciteit**

Vrije vetzuren zijn verhoogd door toegenomen vetafbraak in vetcellen vanwege de insulineresistentie. Hoewel vrije vetzuren binnen enkele uren de insulinesecretie doen toenemen, lijkt het er op dat chronische vrije vetzuurverhoging de insulinesecretie remt. Een mogelijkheid is dat door vrije vetzuren het langeketencoënzym A hoger wordt, hetgeen de kaliumkanalen in de pancreas kan openen, waardoor de insulinesecretie afneemt. Een andere mogelijkheid is dat UCP-2 (*uncoupling-protein2*), één van de ontkoppelingseiwitten, wordt gestimuleerd, waardoor minder ATP zou worden geproduceerd in de mitochondria, hetgeen tot minder insulinesecretie zal leiden. Ook kunnen vrije vetzuren mogelijk tot apoptose van de  $\beta$ -cellen leiden, dan wel kan via vorming van zogenoemde ceramides de insulinenexpressie worden geremd.

### **Amyloïdvorming**

Amyloïdvorming in het eilandje van Langerhans treedt bij de meeste (maar niet alle) patiënten met diabetes mellitus type 2 op. Amyline of IAPP (*islet amyloid polypeptide*) wordt normaliter obliagaat door de  $\beta$ -cel tegelijk met insuline afgescheiden, en kan bij enkele diersoorten (de kat, sommige apen) en ook de mens neerslaan in en rondom de eilandjes. Opvallend is dat juist deze diersoorten diabetes kunnen ontwikkelen. Aan de andere kant hebben diabetische knaagdieren geen amyloïd hoewel ze wel amyline afscheiden.

Het is ook mogelijk dat kleine hoeveelheden amyline leiden tot kleine aggregaten die toxisch zijn voor de cel, mogelijk door vorming van een buisachtige structuur, waardoor de celmembranen van de  $\beta$ -cel onderbroken zou kunnen worden.

Mogelijk verergeren vrije vetzuren (lipotoxiciteit!) de amyloïdvorming.

Bij insulineresistentie wordt veel amyline afgescheiden samen met de grote hoeveelheden insuline. Paradoxaal is echter de bevinding dat niet-diabetische mensen met insulineresistentie zelden amyloïdvorming hebben. Het lijkt er dan ook op dat amyloïdvorming een laat verschijnsel is in de ontwikkeling van diabetes.

### **Insulinesecretie bij eerstegraads familieleden**

Verder onderzoek heeft laten zien dat insulinesecretie vaak al verlaagd is bij eerstegraads familieleden (kinderen van volwassen leeftijd) van mensen met diabetes

mellitus type 2. Met name na stimulering met glucose treedt iets minder secretie op dan bij controlepersonen van gelijk gewicht. De hieruit voortkomende hypothese is dat deze mensen snel te kort zullen schieten qua insulinesecretie onder omstandigheden waar deze verhoogd zou moeten worden vanwege insulineresistentie (zoals bij gewichtsstijging of lichamelijke inactiviteit). Dergelijke bevindingen wijzen op een genetische predispositie voor diabetes mellitus. Aangezien op dit gebied snelle ontwikkelingen plaatsvinden, zal het onderwerp van de genetica van diabetes verderop in dit hoofdstuk worden besproken.

### Laag geboortegewicht of de foetale originehypothese

Er is wel voorgesteld dat we voor de oorzaak van diabetes terug dienen te keren naar de moederschoot. Een groot aantal (retrospectieve) onderzoeken heeft laten zien dat een laag geboortegewicht de kans op hart- en vaatziekten en ook diabetes vergroot. Een geboortegewicht lager dan 2500 gram geeft een ongeveer 40% verhoogde kans op diabetes vergeleken met een gewicht tussen 2500 en 4000 gram. Bij een te hoog geboortegewicht stijgt de kans op diabetes ook weer met ongeveer 40%. Over de oorzaken wordt nog gespeculeerd (Jaddoe en Witteman, 2006). Het lijkt te gaan om een toename in insulineresistentie (Shields *et al*, 2006; Barker, 2005). Hiervoor worden vier hypothesen naar voren geschoven (zie ook tabel 2): de 1) foetale ondervoeding, 2) toegenomen cortisolproductie, 3) genetische predispositie (ofwel de foetale insulinehypothese), en 4) versnelde postnatale groei.

De foetale ondervoeding leidt mogelijk tot aanpassingen in de ontwikkeling van het kind met een permanente verandering in de 'programming' van fysiologie en metabolisme, met langetermijngevolgen. De overproductie van cortisol zou te wijten zijn aan een afgenomen placentale 11- $\beta$ -HSD-enzymactiviteit

*Tabel 2. Mogelijke oorzaken samenhangend met de relatie van laag geboortegewicht met diabetes.*

foetale ondervoeding	permanent veranderd metabolisme
toename cortisolproductie (placenta)	aanpassingen metabolisme foetus
genetische predispositie (foetale insulinehypothese)	insulineresistentie / verminderde foetale groei
versnelde postnatale groei	achterblijven spierontwikkeling disproportie spier- t.o.v. vetweefsel

(11- $\beta$ -hydroxysteroid-dehydrogenase, het enzym dat tot afbraak van cortisol leidt). Het cortisol kan wellicht tot diverse aanpassingen in het metabolisme leiden. De genetische predispositie tot insulineresistentie en/of tot afgenomen insulinesecretie zou prenataal leiden tot verminderde insulinegedieerde foetale groei. Een dergelijke genetische predispositie zou moeten blijken uit onderzoek waarbij het geboortegewicht van de baby met gegevens van de vader wordt vergeleken. Een recent onderzoek toonde inderdaad aan dat de plasma-insulinespiegels in het navelstrengbloed van baby's correleren met de insulineresistentie van de vader, hetgeen past bij een genetische oorzaak van insulineresistentie bij de baby's (Shiels *et al*, 2006). Echter, dezelfde onderzoekers vonden niet een goede correlatie met het geboortegewicht van de baby met de plasma-insulinespiegel van de vader. Opmerkelijk is wel dat laag geboortegewicht alleen leidt tot insulineresistentie in de homozygote dragers van het pro-allel van het PPAR-gamma. Nu is 75% van de bevolking homozygoot drager van dit polymorfisme, en lang niet allen zullen later diabetes ontwikkelen.

Bij baby's met een laag geboortegewicht kan een snelle postnatale groei optreden die veranderingen in metabolisme en mogelijk arteriële vaatvoorziening zouden geven. Een andere mogelijkheid is dat dergelijke baby's altijd een lage spiermassa zullen behouden omdat spiergroei voornamelijk embryonaal is bepaald. Bij overgewicht zou er dan snel een (verder) verstoord evenwicht tussen spier- en vetweefsel optreden.

Concluderend, het aantal mogelijke oorzakelijke mechanismen voor het ontstaan van diabetes is legio, waarbij diverse mechanismen onderling invloed blijken te kunnen hebben.

Insulineresistentie hangt vooral samen met overgewicht maar is mogelijk ook mede erfelijk bepaald. Veranderingen in afscheiding van adipokines door vetweefsel beïnvloeden de insulineresistentie van lever- en spierweefsel. Glucosetoxiciteit, lipotoxiciteit, amyloïdvorming in de eilandjes van Langerhans en mogelijk alweer de adipokines en/of andere inflammatoire stoffen kunnen een negatief en waarschijnlijk destructief effect op de  $\beta$ -cellen in de pancreas uitoefenen. De combinatie van een falende  $\beta$ -cel en een afgenomen insulinewerking kan waarschijnlijk in een negatieve spiraal (van hyperglykemie met glucosetoxiciteit) diabetes mellitus type 2 verergeren.

### kernpunten 1

- overgewicht is de belangrijkste risicofactor, naast familieanamnese en leeftijd;
- diabetes is het resultaat van insulineresistentie en geleidelijke afname van de insulineafgifte;
- het aanpassingsvermogen van de pancreas is de oorzaak van het ontstaan van diabetes;
- mitochondria hebben bij diabetes een andere vorm en functie;
- de insulineafgifte neemt af, terwijl de insulineresistentie eigenlijk meestal niet verandert;
- glucosetoxiciteit, lipotoxiciteit en amyloïdvorming zorgen voor falen van de  $\beta$ -cellen;
- bij een te hoog geboortegewicht stijgt de kans op diabetes met ongeveer 40%.

### Erfelijkheid en diabetes

Diabetes mellitus type 2 wordt veroorzaakt door een combinatie van erfelijke factoren en externe factoren zoals voeding en lichamelijke inactiviteit. Terwijl we tot nu toe meestal zeiden dat mogelijk in de toekomst nog eens de oorzakelijke erfelijke factoren zouden worden gevonden, lijkt deze toekomst intussen begonnen: op dit moment wordt aangenomen dat slechts drie erfelijke factoren ongeveer 25% of meer van de variantie van diabetes mellitus type 2 verklaren (zie tabel 3).

*Tabel 3. Genpolymorfismen waarvan met grote zekerheid wordt aangenomen dat ze geassocieerd zijn met diabetes mellitus type 2.*

gen	polymorfisme	frequentie	risicokans	eigenschap
PPAR-gamma	Pro12Ala	75%	1.25	vetcelontwikkeling vetcelmetabolisme,
TCF7L2	T in rs 7903146	30%	1.4	groei $\beta$ -cel (?) GLP-1-productie darm (?)
KCNJ11	Glu23Lys	18%	1.23	insulinesecretie

*PPAR-gamma = peroxisome proliferator activated receptor gamma;*

*TCF7L2 = transcription factor 7-like 2; KCNJ11 = kalium channel subfamilyJ, type11.*

Meestal worden de dominant overervende en de recessief overervende ziekten onderscheiden, met daarnaast nog de mogelijkheid van onvolledige penetrantie. Bij dominantie is één der ouders aangedaan door de ziekte, en krijgt de helft van de kinderen de ziekte: een afwijking in één van de twee genkopieën (dus op één van de twee chromosomen) leidt tot de ziekte. Bij recessieve overerving zijn afwijkingen in beide genkopieën nodig voordat de ziekte tot expressie komt (twee chromosomen). Diverse veel voorkomende ziekten blijken een zogenoemd complexe genetische oorsprong te hebben. Hierbij zijn afwijkingen in een aantal verschillende genen nodig (vaak nog aangevuld door externe invloeden) voordat een ziekte zich gaat ontwikkelen.

Diabetes mellitus type 2 is een voorbeeld van een complexe genetische aandoening. Er bestaan echter ook diverse dominant overervende vormen van diabetes, waarbij de identificatie van de oorzaak soms rechtstreeks de behandeling kan veranderen. Dominante vormen van diabetes zijn de typen MODY (*maturity diabetes of the young*) en MIDD (*maternally inherited diabetes and deafness*). Omdat het stellen van de diagnose MODY de behandeling drastisch kan veranderen, is een bespreking wel op zijn plaats.

### ***Maturity Diabetes of the Young***

MODY wordt gekarakteriseerd als een dominant overervende diabetes die meestal optreedt voor het 25<sup>e</sup> jaar. Dit betekent dat één van de ouders de ziekte heeft plus de helft van de broers en zussen van zowel de patiënt als de aangedane ouder. Een deel van de patiënten wordt (vanwege de leeftijd) soms abusievelijk als 'type 1 diabetes' gediagnosticeerd. Ongeveer 3 tot 5 % van de mensen met diabetes blijkt deze vorm van diabetes te hebben (Fajans *et al*, 2001; Malecki, 2005).

Er worden nu 6 genetische oorzaken onderscheiden (MODY-1 tot MODY-6; zie tabel 4). Vijf van deze zes genen blijken transcriptiefactoren te zijn die de ontwikkeling van de  $\beta$ -cel in de pancreas activeren hetzij qua groei hetzij qua functie (of beide). Waarom de dragers van mutaties van dergelijke genen niet al bij de geboorte diabetes hebben, is overigens niet duidelijk. Het zesde gen codeert voor glucokinase (MODY-2).

Inmiddels is gebleken dat afhankelijk van de veroorzakende erfelijke factor zowel de 'ernst' als de behandeling van de diabetes sterk kan veranderen.

*Tabel 4. Dominant overervende genen die tot diabetes leiden: maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) en maturity onset diabetes of the young (MODY).*

ziekte	gen	bijzonderheden
MIDD	mitochondriaal DNA	metabolisme van glucose, ATP-productie? tevens perceptiedoofheid
MODY-1	HNF4- $\alpha$	ontwikkeling $\beta$ -cel / insulinesecretie
MODY-2	glucokinase	glucosemetabolisme en insulinesecretie - weinig langetermijncomplicaties - relatief frequent
MODY-3	HNF1- $\alpha$ /TCF1	ontwikkeling $\beta$ -cel / insulinesecretie - relatief frequent
MODY-4	IPF1/PDX1	ontwikkeling $\beta$ -cel / insulinesecretie
MODY-5	HNF1- $\beta$ /TCF2	ontwikkeling $\beta$ -cel / niercysten
MODY-6	NEUROD1	ontwikkeling $\beta$ -cel / insulinesecretie

*HNF = hepatic nuclear factor; TCF = transcriptie factor; IPF = insulin promoter factor; NeuroD = neurogenic differentiation.*

### **MODY-2**

Met name MODY-2 (mutatie in het glucokinasegen) blijkt een relatief goedaardig beloop te kunnen hebben. De normale stimulering van de insulinesecretie hangt onder andere af van de activiteit van glucosekinase. Glucokinase is het eerste enzym betrokken bij het glucosemetabolisme binnen de  $\beta$ -cel, en de snelheid van het gehele glucosemetabolisme blijkt bepaald te worden door de (relatief langzame) omzetting die dit enzym bewerkstelligt. Omdat insulinesecretie optreedt als gevolg van glucosemetabolisme (ATP-productie) bepaalt glucokinase daardoor de hoogte van de insulinesecretie.

Omdat één van de twee chromosomen afwijkend is, zal alleen het 'normale' glucokinase-eiwit dat op basis van het 'normale' chromosoom is gemaakt normaal werken. Dit leidt er toe dat insulinesecretie pas optreedt bij iets hogere glucosewaarden, rond 7 à 8 mmol/l. De bloedglucosewaarden schommelen bij MODY-2 meestal rond de 7 tot 12 mmol/l. Opvallend is dat er weinig langetermijncomplicaties van deze vorm van diabetes worden gezien. De meeste patiënten zullen dus ook weinig of soms geen medicamenteuze behandeling nodig hebben: een verrassende diabetesdiagnose dus.

Een bijzonder probleem kan zich echter in de zwangerschap voordoen: indien de moeder MODY-2 heeft, heeft de vrucht 50% kans deze aandoening ook te hebben. De bloedglucosewaarde van de moeder zal via overdracht van glucose

over de placenta leiden tot een zelfde bloedglucosewaarde bij het kind, hetgeen voor dit kind precies de 'goede' bloedglucosewaarde is indien het kind zelf ook drager is van het MODY-2-gen. Is het kind niet drager van het gen, dan zal de 'te hoge' bloedglucosespiegel gedurende de hele zwangerschap een te hoge insuline-secretie opwekken in het kind, en zal het kind extra zwaar en groot kunnen worden. Indien de vader MODY-2 heeft, zal het kind van de (niet zieke) moeder juist een bloedglucosewaarde van ongeveer 4 tot 6 mmol/l krijgen, hetgeen voor een kind dat drager is van het MODY-2 gen juist te weinig is. Het kind zal te weinig insuline produceren en mogelijk te weinig groeien.

### **MODY-3, -4 en -5**

Bij MODY-3 bestaat vaak een vrij sterke stijging van het bloedglucosespiegel. Patiënten met MODY-3 kunnen langetermijncomplicaties krijgen. Vaak wordt abusievelijk de diagnose diabetes mellitus type 1 gesteld. Bij MODY-3 leidt de afwijking in het TCF1 (*transcription factor 1*) tot een stoornis in de normale signalering van de metabole route van glucose naar insulinesecretie. De normale secretiemechanismen zelf zijn echter wel intact. Daarom is het goed mogelijk gebleken behandeling met een lage dosis sulfonylurea (SU) te geven, en is al bij veel patiënten met succes de behandeling met insuline gestopt. De gebleken extra gevoeligheid of 'overgevoeligheid' voor SU wordt mogelijk veroorzaakt door een verminderde opname (en afbraak) door de lever van SU, hetgeen tot hogere plasma-SU-spiegels zou leiden.

Een mutatie in het IPF-gen (*insulin promoter factor*) leidt tot MODY-4 in heterozygote vorm. De grote betekenis van dit gen blijkt uit het feit dat homozygotie van mutaties in dit gen althans bij proefdieren leidt tot achterblijven van de ontwikkeling van de gehele pancreas. Bij MODY-5 worden vaak niercysten of andere cysten, of nierfunctieverlies gezien.

### **MODY-factoren en zwangerschapsdiabetes of diabetes mellitus type 2**

In het algemeen ontstaat bij ongeveer 3 % van de zwangerschappen een (tijdelijke) zwangerschapsdiabetes. Bij een aanzienlijk deel van deze vrouwen zal de diabetes later opnieuw optreden als 'diabetes mellitus type 2'. Overgewicht geldt als risicofactor.

De vraag doet zich voor of 'mildere' varianten in de bovengenoemde MODY-genen relatief vaker voorkomen bij zwangerschapsdiabetes of diabetes mellitus type 2 dan in de gehele bevolking. Hiervoor zijn slechts spaarzame aanwijzingen (Shaht *et al*, 2001; Bonnycastle *et al*, 2006). Dit kan betekenen dat in de toekomst het

belang van deze transcriptiefactoren (en glucokinase) mogelijk groter zal blijken te zijn dan aanvankelijk werd gedacht. Deze bevindingen vragen overigens wel eerst om verdere bevestiging door andere onderzoeksgroepen.

### ***Maternally inherited diabetes and deafness***

Deze bijzondere vorm van diabetes, MIDD, komt voor bij ongeveer 1 op de 1000 mensen met diabetes.

Het mitochondriale DNA bevat bij MIDD een afwijking die leidt tot veranderd metabolisme, wat zich vooral uit in de twee celtypen die de meeste energie verbruiken: de  $\beta$ -cellen in de pancreas en cellen in het binnenoor; dit verklaart de combinatie van doofheid met diabetes (Malecki, 2005). Bij de conceptie verliest de spermacel zijn mitochondria op het moment van versmelting met een oöcyt. Dit verklaart de maternale overerving van deze mitochondriale ziekte. Dit impliceert dat alle kinderen van een aangedane vrouw de ziekte krijgen, en geen enkel kind van een aangedane man. De diabetes zal vaak dusdanig worden dat behandeling met insuline noodzakelijk is.

### **Erfelijkheid van diabetes mellitus type 2**

Bij de 'gewone' diabetes mellitus type 2 wordt een zogenaamde complexe overerving gevonden die zich niet in termen van dominantie of recessieve overerving laat verklaren. Kennelijk is er meer dan één gen bij betrokken, waarbij elk van de genen een relatief kleine bijdrage geeft aan het geheel van afwijkingen in het metabolisme en/of in de ontwikkeling en/of functie van de  $\beta$ -cel, die gezamenlijk tot de ontwikkeling van diabetes leiden. Bovendien weten we, dat er een aanzienlijke invloed is van de omgeving (voeding, overgewicht) en lichamelijke activiteit.

De aanwezigheid van diabetes mellitus type 2 bij één der ouders geeft de (volwassen) kinderen een kans van ongeveer 20 tot 40% op het ontwikkelen van diabetes (of verminderde glucosetolerantie, IGT); dit is ongeveer 2 tot 3 maal zoveel als de frequentie in de rest van de bevolking (ruim 10% boven 60 jaar). Indien beide ouders diabetes hebben, stijgt de kans tot ongeveer 60%.

Bij een ééneiige tweeling wordt, indien één lid van de tweeling lijdt aan diabetes, voor de ander zelfs een kans op diabetes van tussen de 35 en 90% gevonden (vaak pas na een aantal jaren). Dit doet vermoeden dat de oorzaak van diabetes weliswaar voor een aanzienlijke mate erfelijk is bepaald, maar dat de ziekte versneld wordt door externe factoren (voeding, activiteit, medicamenten).



## Specifieke genetische oorzaken

Er zijn al een groot aantal mogelijke DNA-afwijkingen gevonden waarvan één of soms meer groepen onderzoekers een associatie met diabetes mellitus type 2 hebben gevonden (zie tabel 3 en 5). Voor de meeste daarvan is het echter moeilijk gebleken om de oorspronkelijke bevinding te reproduceren. Er zijn mogelijk vals-positieve bevindingen, en/of de bevindingen zijn sterk afhankelijk van bijvoorbeeld de etnische achtergrond van de patiëntengroep. Om ze hier alle te bespreken voert dan ook te ver.

Aan het belang van de eerste drie DNA-polymorfismen (een afwijkende base in het DNA die bij meer dan 1 % van de bevolking voorkomt) die in tabel 3 worden genoemd wordt echter nauwelijks meer getwijfeld.

Interessant is ook dat deze drie polymorfismen veel voorkomen (20 tot 75 % van alle (!) mensen is drager); gezamenlijk verklaren ze meer dan 25% van de diabetes.

*Tabel 5. Genpolymorfismen waarvan is gevonden dat ze geassocieerd zijn met diabetes mellitus type 2.*

<b>gen</b>	<b>polymorfisme</b>	<b>eigenschap</b>
PGC1alfa	Gly483Ser	oxidatieve fosforylering
Calpain-10	diverse	insulinegevoeligheid, insulinesecretie (?)
ENPP1	Lys121Gln	insulinewerking, hersenen (?) overgewicht (?)
IL6	- 598 (promoter)	ontsteking, insulineresistentie
TNF	- 857 (promoter)	ontsteking, insulineresistentie
SLC2A2	Ile110Thr	glucosetransport
HNF1A/TCF1	rs2701175	ontwikkeling $\beta$ -cel
PCK1	- 232 (promoter)	glucosenieuwvorming (lever)
NEUROD1	Thr45Ala	ontwikkeling $\beta$ -cel
SLC30A8	rs 13266634	insulinebiosynthese

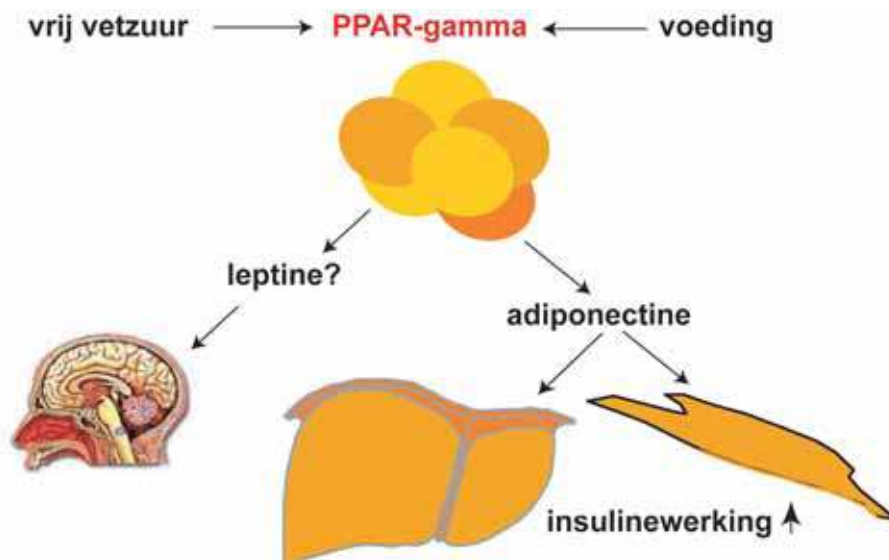
*PGC1alfa = PPARgamma co-activator 1 alfa; ENPP1 = ectonucleotide, pyrofosfaat/phosphodiesterase 1; HNF = hepatic nuclear factor; IL6 = interleukine 6; PCK1 = fosfoenolpyruvaat carboxykinase -1; SLC2A2 = gen coderend voor GLUT2 (glucosetransporter 2); SLC30A8 = gen coderend voor zinktransporter (insulinebiosynthese); TNF = tumor necrosis factor.*

### PPAR-gamma-gen

Het frequente Pro12Ala-polymorfisme van het *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARgamma)-gen komt voor in een frequentie van  $\approx 25\%$  (Barosso *et al*, 1999; Semple *et al*, 2006). De Ala-dragers (25 % van de bevolking) blijken een 20% lagere kans op diabetes (Odds Ratio (OR) = 0.8) te hebben dan de (homozygote) Pro-Pro-dragers. Ofwel de homozygote Pro-Pro-dragers hebben een 25-30% toegenomen kans (OR = 1.25 tot 1.30). Let wel: 75% van de gehele bevolking is homozygoot Pro-Pro-drager! De Ala-dragers lijken ook een betere insulinerwerking te hebben, en sommige auteurs vinden bij hen een lagere *Body Mass Index* (BMI) dan bij Pro-Pro-dragers.

De transcriptiefactor PPAR-gamma heeft belangrijke invloed op de ontwikkeling van de pre-adipocyt naar de vetcel en op de functie van de vetcel.

Het PPAR-gamma kan vrije vetzuren binden en vormt zo waarschijnlijk een verbindingsstap tussen de voeding en de activering van genen, waarbij het de energiebalans beïnvloedt (Semple *et al*, 2006)). Vrije vetzuren verhogen zowel de aanmaak van het PPAR-gamma-eiwit zelf, als activeren ze PPAR-gamma waarna het PPAR-gamma de vetzuropname en vetzuropslag nog eens stimuleert. Activering van PPAR-gamma is al bekend door twee geneesmiddelen (rosiglitazon en pioglitazon), die de glucoseopname in spier kunnen verhogen, en dit wijst op toegenomen insulinerwerking. Hoewel er geen rechtstreeks effect van PPAR-gamma op voedselinname bekend is, lijkt het wel voedselinname en verzadiging indirect te beïnvloeden, mogelijk via een leptinegemedieerd effect.



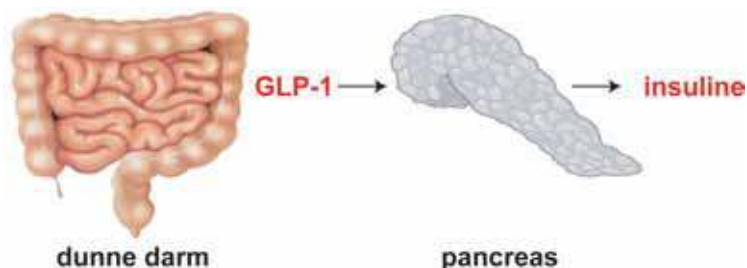
Figuur 2. PPAR-gamma en zijn rol in de voedingsketen.

Het precieze mechanisme langs welke de hogere kans op diabetes bij Pro-Pro-drager ontstaat, is onduidelijk (figuur 2). Sommige auteurs vinden een duidelijker samenhang tussen vetinname en BMI bij de Pro-Pro-drager, doch een effect op BMI is omstreden. Een andere geopperde mogelijkheid is, dat Pro-Pro-dragers misschien een lagere adiponectineafgifte vanuit vetcellen hebben, maar hierover is onduidelijkheid. Mogelijk reageren de Pro-Pro-dragers ook minder goed op lichamelijke inspanning qua lichaamsgewicht. Pro-Pro-dragers bleken ook iets vaker vanuit IGT diabetes te ontwikkelen, zoals bleek uit een interventiestudie met acarbose (Andrulionyte *et al*, 2004). Of er nog mogelijkheden voor therapeutisch ingrijpen liggen, is onduidelijk, hoewel het feit dat PPAR-gamma onder andere (onverzadigde) vetzuren kan binden, misschien nog mogelijkheden zal bieden. Omdat dit polymorfisme zo veel voorkomt (bij 75% van de bevolking), gaat het gepaard met een vrij hoog bevolkingsrisico op diabetes. Indien de gehele bevolking uit Ala-dragers zou bestaan, zou er ongeveer 15 tot 20% minder diabetes voorkomen.

### TCF7L2-gen

Dragers van een veel voorkomend polymorfisme van het TCF7L2 (met name de base T op plaats rs7903146) hebben een duidelijk verhoogde kans op diabetes met een OR van 1.4 tot 1.6 (Zeggini en McCarthy, 2007).

Van dit pas sinds kort bekende gen is nog relatief weinig bekend. Het beïnvloedt waarschijnlijk de ontwikkeling van  $\beta$ -cellen in de pancreas en/of endocriene cellen in de dunne darm, die *glucagonlike polypeptide-1* (GLP-1) produceren (figuur 5). GLP-1 heeft een stimulerend effect op de  $\beta$ -cellen in de pancreas zowel qua groei als qua functie, en remt ook glucagonproducerende  $\alpha$ -cellen in de pancreas. Daar past bij dat een ander polymorfisme leidt tot verlaagde insuline-secretie (Munoz *et al*, 2006). Opvallend is dat de toename in kans op diabetes gepaard gaat met een lagere leeftijd en/of lager BMI (Zeggini en McCarthy, 2007). Mogelijk betekent dit dat dragers van dit genpolymorfisme al bij een lager gewicht diabetes ontwikkelen dan andere mensen, alsof het polymorfisme leidt tot een minder goede aanpassing van de insulineafgifte aan insulineresistentie.



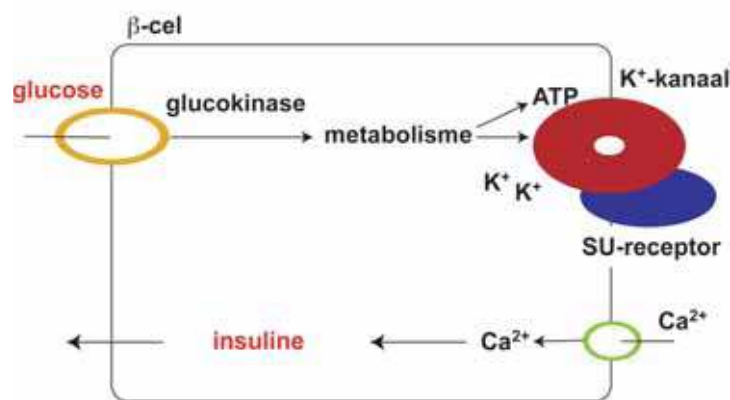
Figuur 3. TCF7L2 en zijn invloed op de vorming van GLP-1.

Ook de ontwikkeling van diabetes in mensen met IGT bleek tot 2-voudig verhoogd te zijn in (homozygote) dragers van dit polymorfisme. Omdat dit polymorfisme iets minder vaak voorkomt maar een relatief hoog effect heeft, is tussen de 10 en 20% van het risico op diabetes in de bevolking hier aan toe te schrijven.

### KCNJ11-gen

De afgifte vanuit de  $\beta$ -cellen in de pancreas verloopt onder andere via een stimulering van de sluiting van een van de kaliumkanalen (dit kanaal is een eiwit en het product van zogenoemde KCNJ11-gen). Het is goed bekend dat het glucosemetabolisme van de  $\beta$ -cel via ATP dit kaliumkanaal doet sluiten (figuur 4). De gestegen  $K^+$ -concentratie verandert de elektrische lading van de celmembraan, hetgeen leidt tot opengaan van calciumkanalen met een volledige depolarisatie (vergelijkbaar met hartspiercellen). Calcium leidt tot activering van verplaatsing van insuline de cel uit, dit wil zeggen insulinesecretie. Voor de clinicus gaat dit kaliumkanaal meer tot de verbeelding spreken als hij/zij weet dat alle sulfonylureumderivaten (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, enzovoort) via een eiwit, dat SU-receptor wordt genoemd, het sluiten van dit kaliumkanaal induceren, en zo insulinesecretie geven. De meeste patiënten met diabetes mellitus type 2 worden immers behandeld met sulfonylureumderivaten.

Een zeldzame aangeboren oorzaak van diabetes (permanente neonatale diabetes mellitus) die zich manifesteert in de pasgeborene (!), blijkt te worden veroorzaakt door het homozygoot optreden van een mutatie van dit gen, hetgeen ook het belang van dit gen voor de fysiologie onderstreept (Glyon *et al*, 2004). Nu wij dit weten, blijken deze patiënten 'eenvoudigweg' met een SU-derivaat te kunnen worden behandeld in plaats van met insuline zoals dat tot op heden gebruikelijk was. Nu is in vele onderzoeken gebleken dat het frequente polymorfisme (Glu23Lys)



Figuur 4. Het KCJN11- $K^+$ -kanaal in de  $\beta$ -cel.

voorkomt in diabetes mellitus type 2 (Weedon *et al*, 2006). Het is het meest waarschijnlijk dat er een wat minder goede depolarisatie met minder insulineafgifte optreedt bij dragers van het gen, hoewel het niet eenvoudig blijkt dit goed aan te tonen. Aangezien ongeveer 18% van de bevolking dit genpolymorfisme draagt, bestaat er een bevolkingsrisico van ongeveer 7%. Of deze bevinding ook zal leiden tot andere behandeling is de vraag: veel patiënten met diabetes gebruiken immers al SU-derivaten.

Deze polymorfismen in de laatst besproken drie genen (zie ook tabel 3) komen zo frequent voor dat bijna iedereen wel drager moet zijn. Omdat we van alle autosomale chromosomen er twee hebben, leidt dit tot zes (twee maal drie) mogelijk afwijkende allelen. Het blijkt dat ongeveer 95% van ons allen drager is van twee of meer van deze zes risicogevende allelen (Weedon *et al*, 2006). Waarschijnlijk verklaart dit voor een deel de hoge prevalentie van diabetes: 95% van ons heeft een genetische predispositie in twee of meer allelen voor diabetes. Het dragerschap van vier of vijf afwijkende allelen (gezamenlijk 40% van de bevolking) leidt inderdaad nog tot een duidelijk hogere kans op diabetes (ruime verdubbeling) ten opzichte van twee allelen (Weedon *et al*, 2006).

Het is onduidelijk in hoeverre (sommige van) de in tabel 5 vermelde polymorfismen ook nog een bijdrage leveren aan het risico op diabetes. Mogelijk zal verder onderzoek naar andere genetische factoren nog meer verrassingen opleveren. Er blijkt voor diabetes mellitus type 2 een aanzienlijke erfelijke predispositie te bestaan. De laatste jaren zijn de genetische oorzaken van een aantal specifieke diabetessyndromen opgehelderd, wat al heeft geleid tot veranderingen in de behandeling. Daarnaast komt er langzamerhand meer duidelijkheid in de complexe genetische oorzaken van deze intrigerende ziekte.

### **kernpunten 2**

- diabetes mellitus type 2 is een complexe genetische aandoening; er worden zes genetische oorzaken onderscheiden: MODY-1 tot MODY-6; afhankelijk van de erfelijke factor kan zowel de ernst als de behandeling sterk veranderen;
- bij de 'gewone' diabetes mellitus type 2 wordt een complexe overerving gevonden die zich niet in termen van dominante of recessieve overerving laat verklaren;
- de aanwezigheid van diabetes mellitus type 2 bij een van de ouders geeft bij kinderen een kans van 20 tot 40% op deze ziekte;
- ongeveer 95% van ons allen is drager van twee of meer van de zes risicogevende allelen.

## Referenties

- Andrulionyte L, Zaczahrova J, Chiasson JL en Laakso M.** Common polymorphisms of the PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) and PGC-1 $\alpha$  (Gly482Ser) genes are associated with the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes in the STOP-NIDDM Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 2176-84.
- Barker DBJ.** The developmental origin of insulin resistance. *Horm Res* 2005; 64(Suppl 3): 2-7.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al.** Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999; 402: 880-83.
- Bonnycastle LL, Willer CJ, Conneely KN, et al.** Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. *Diabetes* 2006; 55: 2534-40.
- Fajans SS, Bell GI en Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-80.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JE, et al.** Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838-49.
- Goldstein BJ en Scalia R.** Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-8.
- Jaddoe VWV en Witteman JCM.** Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 91-102.
- Malecki M.** Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68: S10-21.
- Semple RK, Chatterjee KK en O'Rahilly S.** PPAR $\gamma$  and human metabolic disease. *J Clin Invest* 2006; 116: 581-89.
- Munoz J, Lok KH, Gower BA, et al.** Polymorphism in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with reduced insulin secretion in nondiabetic women. *Diabetes* 2006; 55: 3630-34.
- Shaat N, Karlsson E, Lernmark A, et al.** Variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 49: 1545-51.
- Shields BM, Knight B, Turner M et al.** Paternal insulin resistance and its association with umbilical cord insulin concentrations. *Diabetologia* 2006; 49: 2668-74.
- Stumvoll M, Goldstein BJ en Van Haeften TW.** Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
- Weedon MN, McCarthy MI, Hitman G et al.** Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS*

Medicine 2006; 3: 374.

**Woerle HJ, Szoke E, Meyer C, et al.** Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E67-77.

**Zeggini E en McCarthy MI.** TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologica* 2007; 50: 1-4.

## DR A KOOY



Adriaan Kooy (25-10-1960) studeerde na het gymnasium b , geneeskunde te Rotterdam (1979-1985). Hij promoveerde in 1990 op de dissertatie 'Deterioration of Male Reproductive Functions in Hyperprolactinaemia'. Hij was gedurende deze periode tevens androloog en behandelde paren met mannelijke infertiliteit. Hij volgde de opleiding tot internist tot 1995 (Rotterdam). Daarna startte hij als internist in het Ziekenhuis Bethesda te Hoogenveen, waar hij nu ook hoofd van de medische staf is.

Hij nam deel aan de HOME-studie (Hyperinsulinaemia: the Outcome of its Metabolic Effects), een prospectief, placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten van metformine bij DM2 over langere termijn.

Kooy is de (co)auteur van veke boeken over diabetes.



## ORALE ANTIDIABETICA: hoe werken ze?

A. Kooy

### Inleiding

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is meer dan een aandoening met hyperglykemie, en heeft de kenmerken van een sluipende, gegeneraliseerde vaataandoening die leidt tot ernstige morbiditeit en vroegtijdige (cardiovasculaire) sterfte. De kans op vroegtijdige cardiovasculaire sterfte blijkt bij een patiënt met DM2 tot vier keer verhoogd ten opzichte van de kans bij een vergelijkbaar persoon zonder DM2 (Bonow en Gheorghade, 2004; Garcia *et al*, 1974; Engelgau *et al*, 2004). Meer dan 75% van de patiënten met DM2 zullen overlijden aan hart- en vaatziekten (Gerstein *et al*, 2001; Savage, 1996). De diabetesprofessional in de tweede lijn wordt in toenemende mate betrokken bij de multidisciplinaire behandeling van de (vasculaire) complicaties bij DM2. Meer en meer wordt – in wisselwerking met de eerste lijn – van de tweede lijn gevraagd zich te focussen op:

- 1 de behandeling van de complexe patiënt met DM (-> patiënten met vasculaire complicaties en/of continue subcutane insuline-infusie, zwangeren met DM, patiënten met DM1);
- 2 de ondersteuning van de diabetesprofessional in de eerste lijn die veruit de meerderheid van de 'ongecompliceerde' patiënten met DM2 behandelt (-> overleg casuïstiek, onderwijs, spiegelavonden).

Ook wordt de expertise van de diabetesspecialist gevraagd met betrekking tot de innovatieve ontwikkelingen in de farmacotherapie van DM2, zoals over de nieuwe middelen die aangrijpen op het endocannabinoid- en het incretinesysteem.

In dit artikel wordt na een kort actueel overzicht van de epidemiologie, de pathofysiologie en de diagnostiek de medicamenteuze behandeling van DM2 anno 2007/2008 besproken met de nieuwe ontwikkelingen en (verwachte) perspectieven (Nathan, 2007; Kooy, 2007).

### Epidemiologie

Wereldwijd wordt steeds duidelijker dat de incidentie en prevalentie\* van DM2 de laatste jaren fors zijn toegenomen, en de komende jaren ook fors zullen blijven

\* **incidentie:** de incidentie van een aandoening geeft het aantal nieuwe gevallen per duizend of per honderdduizend in de bevolking in een bepaalde periode.

**prevalentie:** de prevalentie van een aandoening is het aantal bestaande gevallen per duizend of per honderdduizend in de bevolking op een specifiek moment.

toenemen (Bonow en Gheorghiadé, 2004; Kooy, 2007). Op dit moment zijn er ongeveer 600.000 Nederlanders met DM2, in 2015 worden er meer dan één miljoen verwacht. Mondiale schattingen voor 2015 overstijgen inmiddels het aantal van 350 miljoen patiënten met DM2. Vooral in Azië en Afrika worden forse toenames verwacht. De preventie van DM2 en de zoektocht naar en toepassing van nieuwe middelen die in staat zijn het beloop van de DM2 te moduleren, verdienen dan ook hoge prioriteit.

### Pathofysiologie

DM2 wordt gekenmerkt door verhoogde bloedglucosewaarden, en ontwikkelt zich doorgaans geleidelijk (Kooy, 2007). DM2 wordt veelal voorafgegaan door verschijnselen die samenhangen met insulineresistentie: een gestoorde glucosetolerantie met vaak ook andere kenmerken van het 'metabool syndroom' (centraal overgewicht, hypertensie en/of dyslipidemie: een laag HDL-cholesterol- met een hoog triglyceridengehalte in het serum). Andere fenomenen van insulineresistentie die vroeg kunnen optreden, zijn een gestoorde fibrinolyse en endotheelcelfunctie, hyperurikemie (jicht), het polycysteus ovariumsyndroom en steatosis hepatis.

Pathofysiologisch spelen meerdere factoren tegelijkertijd een rol:

- 1 een toenemende insulineresistentie op het niveau van:
  - a de lever (-> ontremde hepatische glucosemobilisatie);
  - b de spieren (-> verminderde glucose-utilisatie);
  - c het vetweefsel (-> ontremde lipolyse).
- 2 een langzaam progressieve  $\beta$ -celdisfunctie, die mede de progressie van de ziekte bepaalt, door:
  - a veroudering – amyloïdafzettingen;
  - b gluco- en lipotoxiciteit vooral bij de patiënt met al een gestoorde glucosetolerantie;
  - c verminderde incretineproductie en -gevoeligheid (zie 3).
- 3 een verminderde productie van en gevoeligheid voor darmhormonen, de zogenaamde incretines:
  - a GLP-1 (*glucagon like peptide 1*): vooral verminderde productie;
  - b GIP (*glucose dependent insulinotropic peptide*): verminderde productie met vooral ook een GIP-resistentie.

Tabel 1. Referentiewaarden voor de diagnose diabetes mellitus en gestoorde nuchtere glucose (mmol/l) conform de NHG-Standaard 2006.

	glucosestatus	capillair volbloed	veneus plasma
normaal	nuchter	≤ 5,6	≤ 6,1
	niet nuchter	≤ 7,8	≤ 7,8
gestoord	nuchter	5,6 < glucose ≤ 6,0	6,1 < glucose ≤ 6,9
	niet nuchter	7,8 < glucose ≤ 11,0	7,8 < glucose ≤ 11,0
diabetes mellitus	nuchter	> 6,0	> 6,9
	niet nuchter	> 11,0	> 11,0

## Diagnostiek

De verdenking op DM2 ontstaat bij patiënten met kenmerken van het metabool syndroom en zeker als zich ook klachten voordoen als energieverlies, onverklaarde moeheid, polyurie, polydypsie, polyfagie, balanitis of pruritus vaginae en/of visusklachten. De diagnose diabetes wordt gesteld of bevestigd via een bloedglucosemeting. Tabel 1 toont de door de NHG-standaard erkende definitie voor diabetes (Kooy, 2007; Rutten *et al*, 2006).

### Glucosetolerantietest

Rond de glucosetolerantietest (Kooy en Hoorn, 2004) bestaat nog steeds discussie. In de cardiologie wordt deze test tegenwoordig weer gepropageerd. In de dagelijkse praktijk wordt hij momenteel echter zelden uitgevoerd. Als nuchtere en/of postprandiale glucosewaarden onvoldoende uitsluitsel geven, kan de test worden uitgevoerd ter uitsluiting van diabetes mellitus en bij verdenking van zwangerschapsdiabetes. Bij zwangeren wordt dan bij voorkeur de glucosetolerantietest uitgevoerd tijdens een zwangerschapsduur van 24-28 weken. Deze test wordt dus alleen gedaan bij onzekerheid over de glucosehuishouding bij (jongere) patiënten of voor het stellen van een nauwkeurige diagnose bij zwangeren, voor wie strengere richtlijnen gelden (zie de interpretatietabel, tabel 3). Met deze test wordt gemeten hoe snel en hoe goed endogeen geproduceerd insuline in staat is exogeen aangeboden glucose te verwerken onder gestandaardiseerde condities. Om betrouwbare resultaten te verkrijgen, moet de glucosetolerantietest volgens standaard 's ochtends worden uitgevoerd nadat een nacht is gevast, terwijl de patiënt rustig zit en niet rookt. Het is verder belangrijk dat de patiënt de voorafgaande drie dagen normaal heeft gegeten en geen dieet heeft gevolgd. Ook als de patiënt onlangs ziek is geweest of langere tijd het bed heeft gehouden, kunnen de resultaten onjuist zijn. Het bloedglucosegehalte wordt bepaald op een nuchtere

Tabel 2. Uitvoeringsschema glucosetolerantietest bij verdenking van glucose-intolerantie.

tijdstip	8.00 uur	8.05 uur	9.05 uur (zwangere)	10.05 uur
bloedafname	x		x	x
urinemonster	x		x	x
inname glucosedrank		x		

maag en vervolgens één en twee uur na het drinken van 75 g glucose, opgelost in 250-350 ml water (bij kinderen 1,75 g/kg met een maximum van 75 g), bij voorkeur op smaak gebracht met bijvoorbeeld puur citroensap. Nuchter, en één en twee uur na inname van de glucosedrank worden bloedmonsters afgenomen voor glucosebepalingen, op indicatie met gelijktijdige urinemonsters. De bloedglucosewaarden kunnen worden geïnterpreteerd volgens de interpretatietabel voor de glucosetolerantietest.

### Renale glucosurie

Deze bevinding kan optreden bij normale bloedglucoseconcentraties, zoals dat kan worden vastgesteld tijdens een goed uitgevoerde glucosetolerantietest. Dit is een goedaardige aandoening, veelal idiopathisch, doch zelden als uiting van een onderliggende nierziekte. Het gaat hier om een afwijkende, verlaagde nierdrempel voor glucosurie die al bij normoglykemie aanwezig is (Kooy, 2007). Het is van belang patiënt hierover goed te informeren.

Tabel 3. Interpretatietabel glucosetolerantietest bij verdenking van glucose-intolerantie.

glucosewaarden (mmol/l) in veneus plasma en capillair volbloed <sup>1</sup>			
glucosestatus	nuchter in vp (cvb)	na 1 uur	na 2 uur
goede glucosetolerantie	< 6,2 (< 5,7)		< 7,9
gestoorde glucosetolerantie	6,2 - 6,9 (5,7 - 6,0)		7,9 - 11,0
diabetes mellitus	> 6,9 (> 6,0)		> 11,0
zwangerschapsdiabetes <sup>2</sup>	> 5,2 (> 4,7)	> 9,9	> 8,5

1 De glucosewaarden in veneus plasma (vp) zijn hoger dan in capillair volbloed (cvb) in de nuchtere status (-> celvolume effect), doch deze zijn onderling vergelijkbaar in de niet nuchtere status (-> celvolume effect + tegengesteld consumptief metabool effect = 0).

2 Vrouwen met zwangerschapsdiabetes moeten ten minste zes weken na de partus opnieuw onderzocht en gereclassificeerd worden. Feitelijk kan de diagnose zwangerschapsdiabetes pas retrograad met zekerheid gesteld worden, namelijk als de stoornis na de zwangerschap verdwijnt.

### Verminderde glucosetolerantie

In tabel 3 is weergegeven bij welke waarden er sprake is van een verminderde glucosetolerantie. De arts bepaalt of de patiënt wordt behandeld. Leefstijladviezen (dit wil zeggen: optimalisatie van het gewicht, dieet en lichaamsbeweging, naast stoppen met roken) worden altijd gegeven. Gedurende een periode van tien jaar ontwikkelt ongeveer de helft van de personen met een verminderde glucosetolerantie diabetes, bij een kwart treden er in tien jaar geen wijzigingen in de verminderde glucosetolerantie op en bij een kwart keert de glucosetolerantie weer terug naar een normaal niveau. Zwangere vrouwen met 'verminderde glucosetolerantie' moeten worden behandeld alsof zij diabetes hebben.

### Medicamenteuze behandeling

De in 2006 gepubliceerde richtlijn voor de behandeling van DM2 kenmerkt zich door een stappenplan, deels gebaseerd op gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met een goede bewijskracht (Kooy, 2007; Rutten *et al*, 2006). Daarbij is het accent van de behandeling komen te liggen op het terugdringen van de insulineresistentie. Zo heeft naast de centrale plaats die metformine inneemt in de behandeling, pioglitazon een bescheiden plaats verworven op basis van de Proactive studie, waarin een zekere meerwaarde bleek van dit middel bij patiënten met DM2 en hart- en vaatziekte zonder hartfalen (Kooy en Hoorn, 2004). Een overzicht van dit stappenplan staat in tabel 4.

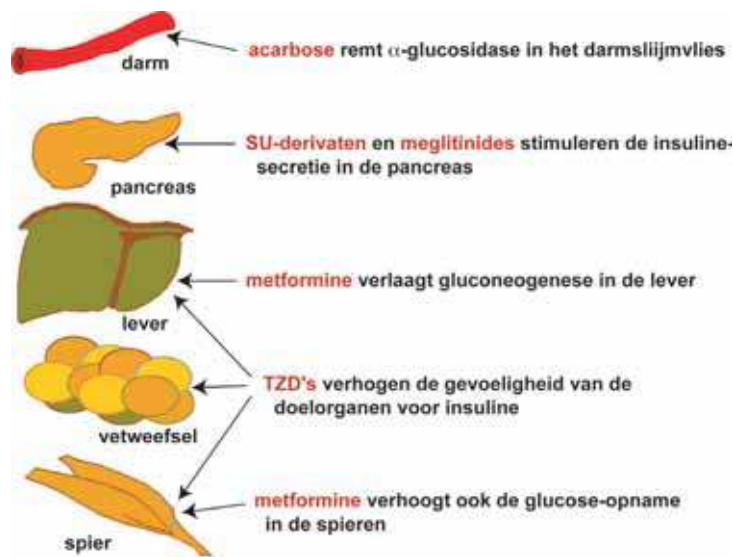
Tabel 4. NHG-Standaard DM2, 2006: stappenplan voor de praktijk.

stap 1		start met metformine ongeacht BMI
stap 2	BMI < 27 BMI > 27	voeg een sulfonylureumderivaat toe aan metformine voeg bij patiënten zonder hart- en vaatziekte of met aanwijzingen voor hartfalen een sulfonylureumderivaat toe aan metformine, voeg bij patiënten met een bestaande hart- en vaatziekte, maar zonder aanwijzingen voor hartfalen pioglitazon toe aan metformine
stap 3		voeg éénmaal daags insuline toe aan orale bloedglucose- verlagende middelen
stap 4a		tweemaal daags NPH-insuline of mix-insuline, onder voortzetting van metformine
stap 4b		viermaal daags insuline (basaalbolusregime), onder voortzetting van metformine

Zoals besproken in de paragraaf over de pathofysiologie zijn heeft de behandeling van DM2 meerdere aangrijpingspunten. Figuur 1 geeft beknopt de werkingsmechanismen aan van de gevestigde middelen.

Bij de keuze van een middel of categorie van een middel is het van belang de doseringen, toepassingsmogelijkheden en beperkingen te kennen van de verschillende medicamenten. De tabellen 5 en 6 (Kooy, 2007) geven de beschikbare doseringen, preparaten en relevante aandachtspunten beknopt weer.

Het middel van eerste keuze, metformine, kan vroeg worden ingezet, mede omdat monotherapie met dit preparaat geen verhoogde kans geeft op een hypoglykemie. Bovendien ondersteunen recente studies de veronderstelling dat metformine bij prediabetes de conversie naar diabetes kan uitstellen, en dat metformine de voortgang van de atherotrombose bij patiënten met DM2 en insulineresistentie kan vertragen (Kooy, 2007; Wuffel *et al*, 2002; idem, 2005; DeFronzo en Goodman, 1995; Jager *et al*, 2005). Gunstige, gedurende minstens vijf jaar aanhoudende, effecten van metformine op het lichaamsgewicht tijdens insulinetherapie zijn veelbelovend voor de levensverwachting bij de patiënt met DM2 (Kooy *et al*, 2007b). Van de TZD's heeft pioglitazon een plaats verworven in de NHG-standaard van 2006. Pioglitazon, toegepast als aanvulling op een reguliere behandeling voor glucoseregulatie, stelt insulinetherapie uit, verlaagt de kans op cardiovasculaire



*Figuur 1. Overzicht van de aangrijpingspunten van de verschillende groepen orale antidiabetica.*

Tabel 5. Beschikbare preparaten en doseringen van glucoseverlagende middelen.

<b>categorie</b>	<b>medicament</b>	<b>preparaat (tablet)</b>	<b>dagdosering</b>	<b>gebruiksadvies</b>
biguaniden (-> toenameinsuline-gevoeligheid, vooral in lever)	metformine	500/850/1000 mg	500-3000 mg	1-3 dd bij de maaltijd en/of 1x voor de nacht; ook meerwaarde bij insulinetherapie
	gliclazide	30 mg MR 80 mg, met geregleerde afgifte (-> mga)	MR 30-120 mg mga 80-240 mg	1 dd bij het ontbijt 1-3 dd bij de maaltijd
sulfonylureumderivaten (SU) (-> stimulatie $\beta$ -cel tot extra insulineproductie; 'langdurig'; glucose-onafhankelijk)	glimpiride	1/2/3/4 mg	1-6 mg	1 dd tijdens het ontbijt
	tolbutamide	500/1000 mg	500-2000 mg	1-2 dd kort voor of tijdens het ontbijt en avondeten
thiazolidinedionen (TZD) (-> _insulinegevoeligheid, vooral in spieren en vet)	glipizide	5 mg	2,5-30 mg	1-2 dd half uur voor het ontbijt en avondeten
	pioglitazon	30 mg	15-45 mg	1 dd 1 tablet
meglitiniden (-> stimulatie $\beta$ -cel tot extra insulineproductie, snel en 'kortdurend'; glucose-onafhankelijk)	rosiglitazon	4 mg	4-8 mg	1-2 dd 1 tablet
	repaglinide	0,5/1/2 mg	0,5-16 mg	3 dd vlak voor de maaltijd
	nateglinide	60/120 mg	60-540 mg	3 dd vlak voor de maaltijd

Tabel 6. Contra-indicaties en gebruiksadviezen bij orale glucoseverlagende middelen.

<b>categorie/middel</b>	<b>contra-indicaties (CI)</b>	<b>bijwerkingen</b>	<b>gebruiksadviezen</b>
biguaniden (metformine)	relatief bij creatinineklaring < 60 ml/min; absoluut bij creatinineklaring < 30ml/min; leverfalen; fors alcoholgebruik; slechte voedingstoestand; hypoxie bij hart- en vaatziekten, COPD	25-30% (voorbijgaande) maagdarmlachten -> <5% houdt last bij langzame titratie of aangepaste dosering; alleen bij CI verhoogde kans op lactatacidose	dagdosering langzaam intitreren; desnoods met slechts 500 mg per maand verhogen; indien slechts lage dosis wordt verdragen: dosis voor de nacht overwegen; gunstig effect op gewichtsontwikkeling; meerwaarde bij gelijktijdige behandeling met insuline
sulfonylureum-derivaten (SU)	relatief bij creatinineklaring < 60 ml/min; absoluut bij creatinineklaring < 30ml/min; overgevoeligheid voor SU en verwante stoffen (sulfonamiden en thiazidediuretica)	hypoglykemie; gewichtstoename (2-5 kg); maagdarmlachten; huidreacties; alcoholflushes	verhoogde kans op hypoglykemie bij gelijktijdig alcoholgebruik; geen eerste keus meer
thiazolidinedionen (TZD)	hartfalen; verhoogde ALAT-waarde (> 2,5 maal bovengrens van referentiewaarden); behandeling met insuline	gewichtstoename (4 kg); vochtretentie (let op gebruik NSAID's) -> soms hartfalen; incidenteel hepatotoxiciteit;	controleer leverfunctie voor start TZD; verder leverfunctiecontrole als klinisch beeld daartoe aanleiding geeft; pas op hartfalen bij hoogerisicopatiënten; kan bij creatinineklaring < 60 ml/min
meglitiniden		hypoglykemie gewichtstoename	inname vlak voor de maaltijd; snel effect met korte werkingsduur (2-3 uur) -> minder kans op late postprandiale hypoglykemie vergeleken met SU; fysiologische concept van werking; in Ned. bijbetaling



incidenten en sterfte bij hoogrisicopatiënten (indien zij geen statine gebruiken), maar geeft ook vochtretentie als bijwerking en heeft hartfalen als contra-indicatie. Deze bevindingen kunnen niet geëxtrapoleerd worden naar andere TZD's. Bij het gebruik van rosiglitazon wordt zelfs terughoudendheid aanbevolen, gezien de recente meta-analyse waarin ongunstige effecten van dit middel op het optreden van myocardinfarcten wordt verondersteld (Nissen en Wolski, 2007). Nissen bepleitte dat nog eens extra tijdens het congres van de 'American Diabetes Association' op 25 juni 2007 in Chicago.

De SU-derivaten zijn niet langer meer eerste keus, ook niet bij patiënten met DM2 zonder overgewicht (BMI < 27). Dit komt mede door het ontbreken van harde eindpunten (-> morbiditeit en mortaliteit), het inzicht dat de behandeling van de insulineresistentie – met haar proatherogene effecten – door metformine (en mogelijk ook pioglitazon) meer prioriteit verdient, en het (incidenteel) optreden van hypoglykemieën bij deze middelen (Kooy, 2007).

De alfa-glucosidaseremmers (-> remming afbraak complexe koolhydraten in darmen) zijn gaandeweg vrijwel obsoleet geraakt door het ontbreken van overtuigende langetermijneffecten, maar vooral ook door de hardnekkige gastro-intestinale bijwerkingen.

In een gemiddelde Nederlandse huisartsenpraktijk komt jaarlijks 5-10% van de patiënten met DM2 door progressie van de ziekte in aanmerking voor het starten van insulinetherapie (Kooy, 2007). Dan is sprake van falende dieetmaatregelen in combinatie met twee, maximaal gedoseerde, orale glucoseverlagende middelen. De streefwaarden worden niet meer gehaald. Soms kan er ook een tijdelijke indicatie bestaan voor (aanvullende) insulinetherapie, zoals bij het gebruik van glucocorticosteroiden of een tijdelijke koortsende ziekte. Een praktisch haalbare, leeftijd-gerelateerde leidraad om te starten met insulinetherapie is te zien in tabel 7.

Nieuwe middelen zijn veelbelovend omdat zij de belofte in zich hebben de insulinetherapie uit te kunnen stellen door de progressie van de ziekte te vertragen (ziektomodulatie).

*Tabel 7. Drempelwaarde HbA1c\* naar leeftijd voor indicatie start insulinetherapie.*

<b>leeftijd</b>	<b>HbA1c (%Hb)</b>
< 70 jaar	> 7,0
70-80 jaar	> 7,5
> 80 jaar	> 8,0

*\*bij gebruik van twee maximaal gedoseerde orale glucoseverlagende middelen*

## Referenties

- Bonow RO en Gheorghiadu M.** The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004; 116: 2S-10S.
- DeFronzo RA en Goodman AM.** Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
- Donker AJM en Stehouwer CDA.** Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2133-40.
- Engelgau MM, Geis LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW et al.** The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004; 140: 945-50.
- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T en Kannel WB.** Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105-11.
- Gerstein HC, Malmberg K, Capes, et al.** Cardiovascular diseases. In: Gerstein HC, Haynes RB, editors. Evidence-based diabetes care. Hamilton (Ontario): BC Decker Inc; 2001: p. 488-514.
- Jager J de, Kooy, A, Wulffelé MG, Lehert P, Bets D, Donker AJM, Stehouwer CDA.** Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Int Med* 2005; 257: 100-7.
- Kooy A en Hoorn RK.** Strategische diagnostiek van endocriene ziekten. Een leidraad voor de praktijk. 2004. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten. ISBN 90 313 4382 X.
- Kooy A.** Diabetes. Diagnostiek en therapie. 2007. Pream Uitgevers, Houten. ISBN-10: 90 8562 023 6.
- Kooy A, Jager J de, Lehert P, Bets D, Wulffelé MG, Donker AJM en Stehouwer CDA.** Metformin Prevents Weight Gain and Improves Cardiovascular Outcome in Patients with Type 2 Diabetes Intensively Treated with Insulin: a Placebo-Controlled, Randomized Trial. Aangeboden voor publicatie (2007b).
- Nathan DM.** Finding new treatments for diabetes – How many, how fast ... how good? *New Engl J Med* 2007; 356: 437-40.
- Nissen SE, Wolski K.** Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *New Engl J Med* 2007; 356: 2457-71.
- Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G et al.** NHG standard Diabetes Mellitus 2006. *Huisarts en Wetenschap* 2006; 49: 137-52.
- Savage P.** Cardiovascular complications of diabetes mellitus: what we know and what we need to know about their prevention. *Ann Intern Med* 1996; 124: 123-6.

**Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B,  
Wulffelé MG, Kooy A, Lehert Ph, Bets D, Donker AJM en Stehouwer CDA.**  
Does metformin decrease blood pressure in patients with type 2 diabetes  
intensively treated with insulin? Diabetic Medicine 2005; 22: 907-13.

## DR A KOOY



Adriaan Kooy (25-10-1960) studeerde na het gymnasium b , geneeskunde te Rotterdam (1979-1985). Hij promoveerde in 1990 op de dissertatie 'Deterioration of Male Reproductive Functions in Hyperprolactinaemia'. Hij was gedurende deze periode tevens androloog en behandelde paren met mannelijke infertiliteit. Hij volgde de opleiding tot internist tot 1995 (Rotterdam). Daarna startte hij als internist in het Ziekenhuis Bethesda te Hoogenveen, waar hij nu ook hoofd van de medische staf is.

Hij nam deel aan de HOME-studie (Hyperinsulinaemia: the Outcome of its Metabolic Effects), een prospectief, placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten van metformine bij DM2 over langere termijn.

Kooy is de (co)auteur van veke boeken over diabetes.

## DIABETES: behandeling in het nieuwe millennium

A Kooy

### Nieuwe ontwikkelingen en perspectieven

Veelbelovende en meer oorzakelijk gerichte aangrijpingspunten dienen zich aan in de farmacotherapie van diabetes mellitus type 2 (DM2). Regulatiesystemen die tot voor kort geen plaats hadden in de pathofysiologie van DM2 zijn nu – in het licht van de ontwikkeling van nieuwe middelen – zeer actueel. Daarbij zijn vooral het endocannabinoïdsysteem en het incretinesysteem, twee nieuwe aandachtsgebieden, klinisch in toenemende mate relevant.

Tabel 1 toont de nieuwe, hieraan gerelateerde middelen, waarvan enkele zich reeds aankondigen op de Nederlandse markt (Acomplia®, Byetta® en Januvia®).

### Endocannabinoïdsysteem

Insulineresistentie is een oorzakelijke factor van DM2, die nauw samenhangt met centraal overgewicht. De ‘viscerale adipocyt’, aangestuurd vanuit het centrale zenuwstelsel en via de bloedvoorziening, wordt daarbij een belangrijke rol toebedacht. De laatste tien jaar heeft onderzoek uitgewezen, dat er bij centraal overgewicht een verstoring optreedt van de energiebalans die vanuit de hersenen wordt aangestuurd door het zogenoemde endocannabinoïdsysteem, het ECS (Randall *et al*, 2006; Pagotto *et al*, 2007). Dit systeem zorgt gewoonlijk voor een intermitterende ‘fine tuning’ van de eetlust, het verbrandingsniveau en de verwerking van suikers en vetten. Bij dit proces zijn natuurlijke endocannabinoïden (anandamide en 2-arachidonoyl glycerol) betrokken, die als boodschapperstof binden aan de cannabinoïdreceptoren (CB1 en CB2) in de hersenen (hypothalamus, basale kernen), de adipocyt en het spijsverteringssysteem. Bij patiënten met centraal overgewicht is het ECS chronisch overactief. Dit leidt tot een toegenomen

Tabel 1. Nieuwe behandelopties voor diabetes mellitus type 2.

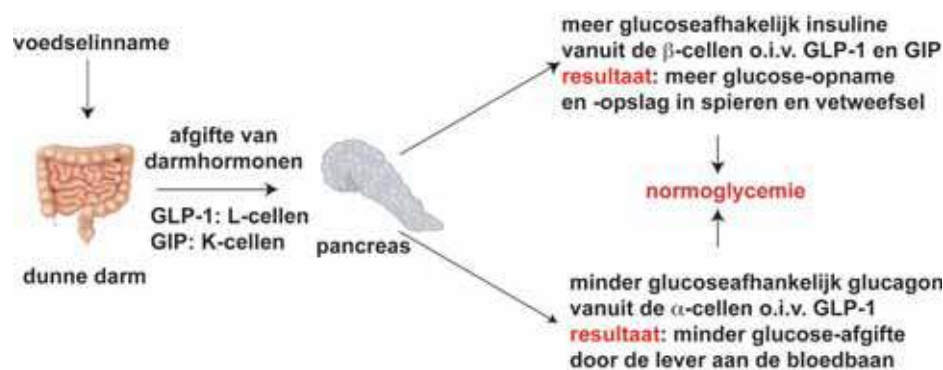
stelsel	categorie	stofnaam	merknaam
endocannabinoïdsysteem	CB1-receptorblokker	rimonabant	Acomplia®
incretinesysteem	‘incretin mimetics’ = incretineanalogen	exenatide	Byetta®
		liraglutide	
	‘incretin enhancers’ = incretineafbraakremmers (DPP-4-remmers)	sitagliptine	Januvia®
		vildagliptin	Galvus®

voedselinname, een verdere toename van de adipositas, insulineresistentie en metabole veranderingen die kenmerkend zijn voor het metabool syndroom. Het doorbreken van deze 'opgaande spiraal' voor gewicht en insulineresistentie lijkt gevonden te zijn in de blokkering van dit ECS-systeem. De selectieve CB1-blokker rimonabant is bij DM2 succesvol gebleken in de afname van het lichaamsgewicht (-5,3 kg,  $p < 0,0001$ ), de buikomvang (-5,2 cm,  $p < 0,0001$ ) en het glyHb (-0,6% Hb,  $p < 0,0001$ ), en geeft een gunstige verandering van de lipiden (Deprés *et al*, 2005; Scheen *et al*, 2006). De belangrijkste effecten zijn weergegeven in tabel 2 (naar Pagotto *et al*, 2007; Deprés *et al*, 2005) voor patiënten met overgewicht/obesitas zonder en met diabetes.

Rimonabant 20 mg per dag, gebruikt gedurende 1 jaar door patiënten met DM2, had vergeleken met placebo een lichte toename van misselijkheid (12% versus 6%), duizeligheid (9% versus 5%), somberheid (3% versus 0,9%) en geagiteerdheid (0,6% versus 0%). De bijwerkingen van rimonabant bij patiënten zonder DM2 waren vrijwel vergelijkbaar. Gezien de recente aanwijzingen dat rimonabant depressies kan verergeren, wordt dit middel ontraden bij negatieve gemoedstoestanden. De positionering van dit middel is nog onzeker, vooral gezien de actuele vergoedingsstatus.

## Beïnvloeding van het incretinesysteem

Na een maaltijd treedt gewoonlijk een fraai regelsysteem in werking om normoglykemie te handhaven, aangestuurd door darmhormonen, zoals aangegeven in figuur 1. Incretines zijn darmhormonen, die na inname van voeding vrijkomen uit gedifferentieerde cellen in de darmwand. Zij stimuleren de insulineproductie glucoseafhankelijk (Heijboer *et al*, 2007; Vilsbøll en Holst, 2004). De insuline-



Figuur 1. Regelsysteem voor handhaving van de normoglykemie.

Tabel 2. Effecten van rimonabant (20 mg per dag) na 1 jaar behandeling.

	patiënten (overgewicht/obesitas zonder DM2) RB 20 mg: n = 346, gewicht 95,3 ± 14,8 kg placebo: n = 342, gewicht 95,0 ± 15,1 kg		patiënten (overgewicht/obesitas met DM2) RB 20 mg: n = 339, gewicht 97,1 ± 14,4 kg placebo: n = 348, gewicht 97,5 ± 15,1 kg			
	<b>effect</b>	<b>effectgrootte</b>	<b>p-waarde</b>	<b>effect</b>	<b>effectgrootte</b>	<b>p-waarde</b>
nuchter plasmagluucose	Nvt	-	-	↓	-0,64 mmol/l	< 0,0001
HbA1c	Nvt	-	-	↓	-0,6%Hb	< 0,0001
buikomvang	↓	-9,1 cm	< 0,001	↓	-5,2 cm	< 0,0001
gewicht	↓	-8,6 kg	< 0,001	↓	-5,3 kg	< 0,0001
metabool syndroom	↓	-30%	< 0,001	↓	-26%	0,02

afgifte tijdens en aansluitend op een maaltijd blijkt zelfs voor 60-70% afhankelijk te zijn van incretines, het zogenoemde 'incretine-effect' (McIntyre *et al*, 1965; Perley en Kipnis, 1967; Drucker, 2006). Daarnaast tonen dierexperimenteel onderzoek en *in vitro* studies een toename van de 'β-celmasse' met een verduurzaming van de β-celfunctie via stimulatie van proliferatie en remming van apoptose (Wang *et al*, 2004; Stoffers, 2004).

Tevens remmen incretines glucoseafhankelijk de glucagonproductie door de α-cellen (Drucker, 2006). Eetlust en maagontlediging nemen af onder invloed van centrale effecten (Drucker, 2006). GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) en GIP (*glucose dependent insulinotropic peptide*) zijn de meest onderzochte incretines. Zij worden geproduceerd in respectievelijk intestinale L-cellen (in het ileum en colon) en K-cellen (in het duodenum).

Dit fysiologische regulatiemechanisme via het incretinesysteem blijkt bij DM2 in meerdere opzichten gestoord. Er blijkt een verminderde secretie van GLP-1 en een zekere resistentie voor GIP (Nauck *et al*, 1993). Daarin schuilen nieuwe aangrijpingspunten voor therapie. Middelen die op het incretinesysteem aangrijpen zijn sinds kort op de Nederlandse markt. Zij kunnen worden ingedeeld in 'incretin mimetics' (= incretineanalogen of receptoragonisten) en 'incretin enhancers' (= incretine-afbraakremmers of DPP-4-remmers). Onderscheid tussen deze twee nieuwe klassen is te vinden in het overzicht van tabel 3.

Tabel 3. Onderscheid tussen 'incretin mimetics' en 'incretin enhancers'.

	'incretin mimetics'	'incretin enhancers'
kenmerken	GLP-1-analogen	DPP-4-remmers
incretineconcentraties	farmacologisch	fysiologisch
toediening	injecties	tabletten
portale glucosesensor	geen activatie	wel activatie
gewicht	afname (2 – 3 kg)	geen toename
misselijkheid	+ / ++	-
maagontlediging	afgenomen	niet afgenomen
werkingsduur incretines	niet toegenomen	wel toegenomen
toename β-celmasse via anti-apoptose	++	++
effectiviteit (HbA1c-reductie)	0,8 – 1,8 %Hb	0,7 – 1,6 %Hb
hypoglykemie	-	-
voorbeelden	exenatide liraglutide	sitagliptine, vildagliptin saxagliptin



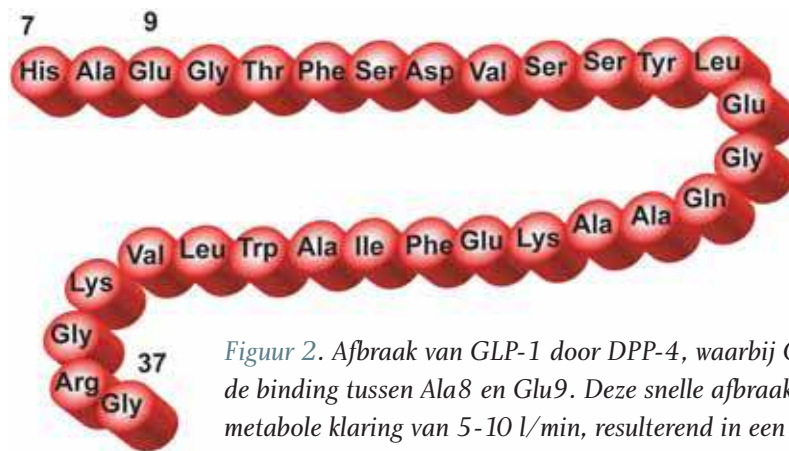
### De ‘incretin mimetics’

Bij DM2 is vooral sprake van een verminderde incretineproductie, met daarbij een zekere incretineresistentie voor GIP. Daarom is exogene toediening van vooral langwerkende GLP-1-analogen veelbelovend, ook gezien de uitkomsten van studies naar effectiviteit en veiligheid (Heine *et al*, 2005; DeFronzo *et al*, 2005; Drucker en Nauck, 2006). Dagelijkse injecties beperken vooralsnog het gemak van toediening. Daarom wordt gewerkt aan preparaten die met grotere intervallen kunnen worden toegediend (weken of zelfs langer). Qua effectiviteit zijn deze middelen vergelijkbaar met de bestaande orale middelen. De mate van HbA1c-reductie is afhankelijk van de uitgangswaarde. De glucoseafhankelijkheid van werking voorkomt een verhoogde kans op hypoglykemieën.

### De ‘incretin enhancers’

De modulatie van het endogene incretinesysteem is mogelijk een zeer succesvolle behandeloptie voor de toekomst. De reden hiervoor is dat incretines een zeer korte plasmahalfwaardetijd hebben van hooguit enkele minuten. Afbraakremming via blokkade van het enzym dipeptidylpeptidase type 4 (DPP-4) geeft een aanzienlijke toename van de biologische beschikbaarheid en effectiviteit van de endogene incretines, met aanhoudende glucoseafhankelijke effecten op de insuline- en glucagonafgifte. Ook in deze klasse is de effectiviteit van de werking vergelijkbaar met de bestaande orale middelen (Drucker en Nauck, 2006; Idris en Donnelly, 2006; Barnett, 2006). De mate van HbA1c-reductie is afhankelijk van de uitgangswaarde. De glucoseafhankelijkheid van de werking voorkomt een verhoogde kans op hypoglykemieën.

Juist de combinatie van het langer beschikbaar komen van eigen incretines, en de glucoseafhankelijkheid van hun effecten is veelbelovend. Daarmee wordt een fysiologisch regelmechanisme geïntensiveerd dat tweezijdig (van ‘hoog’ en van ‘laag’) gericht is op een normoglykemie. Wellicht schuilt hierin vooral een meerwaarde die de voortgang van diabetes kan vertragen. Vroegtijdig inzetten van deze behandeling – bijvoorbeeld direct als aanvulling op metformine – kan dan gunstig zijn. Aardig is daarbij dat metformine complementaire effecten heeft op de toename van de actieve GLP-1-concentratie onder sitagliptine, zoals dat onlangs gepresenteerd werd tijdens de ADA (Migoya *et al*, 2007). Metformine lijkt de werking van het incretinesysteem te verbeteren door de afgifte van GLP-1 te stimuleren. De stijging van actief GLP-1 na de maaltijd blijkt bij metformine met een factor 1,76 (95% BI: 1,43 – 2,17) toe te nemen, vergeleken met placebo.



*Figuur 2. Afbraak van GLP-1 door DPP-4, waarbij GLP-1 aanvalt op de binding tussen Ala8 en Glu9. Deze snelle afbraak heeft een metabole klaring van 5-10 l/min, resulterend in een halfwaardetijd van 1-2 min (naar Vilsbøll et al, 2003).  
afkortingen: Ala=alanine; Arg=arginine; Asp=asparaginezuur; Gln=glutamine; Glu=glutaminezuur; Gly=glycine; His=histidine; Ile=isoleucine; Leu=leucine; Lys=lysine; Phe=fenylalanine; Ser=serine; Thr=threonine; Tyr=tyrosine; Val=valine.*

Dit effect bleek vergelijkbaar met het effect van sitagliptine: actief GLP-1 neemt toe met een factor 1,95 [95% BI: 1,58 – 2,40]). Sitagliptine + metformine geven tezamen een nog sterkere stijging van actief GLP-1 (factor 4,12 [95% BI: 3,35 – 5,08]).

Opmerkelijk is dat totaal GLP-1 inclusief inactieve metabolieten bij metformine toeneemt (factor 1,81 [95% BI: 1,49 – 2,20]) en bij sitagliptine afneemt (factor 0,70 [95% BI: 0,58 – 0,85]). Deze bevindingen passen bij het concept dat sitagliptine als DPP-4 remmer de GLP-1-afbraak remt (inactieve afbraakproducten nemen af) en metformine de GLP-1-afgifte stimuleert (totaal en actief GLP-1 nemen toe). Deze resultaten werden verkregen in een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met een 'cross-over' design bij zestien gezonde volwassenen. Een dergelijk complementair werkingsmechanisme zou bij DM2 extra perspectief kunnen bieden.

### **Welke richtlijnen mogen we verwachten in het nieuwe millennium?**

Standaarden zullen evolueren in het licht van de nieuwe behandelingsmogelijkheden. Hoe snel dat gaat, is nog onzeker, en in welke mate ook. Wetenschappelijke verenigingen passen bij voorkeur met nieuw bewijsmateriaal uit gedegen studies hun richtlijnen aan. Gelet op de gebleken effectiviteit, veiligheid (geen verhoogde kans op hypoglykemie) van de nieuwe middelen en de onderbouwde centrale positionering van metformine is het niet ondenkbaar dat de behandelingsricht-

Tabel 4. Behandeling van DM2: de richtlijnen van de toekomst?

	BMI < 27	BMI > 27
stap 1	leefstijl + metformine (pioglitazon als alternatief?)	
stap 1a	-	toevoegen rimonabant
stap 2	toevoegen DPP-4-remmer of GLP1-analoog	
stap 3	start metformine + insuline	

lijn voor DM2 met de komst van de nieuwe middelen er in de nabije toekomst uit zal zien zoals getoond in tabel 4.

De positionering van SU-derivaten wordt met de komst van de DPP-4-remmers en de incretineanalogen naar verwachting minder prominent. Nieuwe inzichten rond de veiligheid en het bijwerkingenprofiel van thiazolidinedionen (verhoogde kans op botfracturen, onzekerheid over veiligheid rosiglitazon met betrekking tot hart- en vaatziekten) leidt tot een zekere terughoudendheid bij het voorschrijven van deze middelen. Bevindingen op lange termijn zullen uiteindelijk bijdragen aan de plaatsbepaling van de nieuwe middelen. De nieuwe behandelingsmogelijkheden kunnen leiden tot het perspectief van een positieve ziektemodulatie, waarmee de progressie van DM2 wordt teruggedrongen (zie figuur 3). Echter, langetermijnstudies zijn nodig om na te gaan of deze belofte zal worden ingelost.



Figuur 3. Een arsenaal aan (nieuwe) middelen biedt perspectief op ziektemodulatie.

## Referenties

- Barnett.** DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1454–70.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al.** Effects of exenatide (exendin 4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
- Després JP, Golay A en Sjöström L for the Rimonabant in Obesity – Lipids Study Group.** Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121–35.
- Drucker DJ.** The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
- Drucker DJ en Nauck MA.** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-705.
- Heijboer AC, Van den Hoek AM en Van der Kleij-Corssmit EPM.** Darmhormonen: nieuwe spelers bij de behandeling van obesitas en type-2-diabetes-mellitus? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2007; 32: 19-23.
- Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Minhe MJ, Widel MH en Brodows RG for the GWAA Study Group.** Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
- Idris I en Donnelly R.** Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: a major new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007; 9: 153-65.
- McIntyre N, Holdsworth CD en Turner DS.** Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Endocrinol Metab* 1965; 25: 1317-24.
- Migoya EM, Miller J, Larson P et al.** Sitagliptine, a selective DPP-4 inhibitor, and metformin have complementary effects to increase active GLP-1 concentrations. Oral presentation, American Diabetes Association, Chicago, 2007, A74, Abstract 284-OR
- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R en Creutfeldt W.** Preserved incretin activity of glucagons-like peptide 1 [7-35 amide] but not of synthetic human GIP in patients with type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1993; 91: 301-7.
- Pagotto U, Vicennatie V en Pasquali R.** The endocannabinoid system in the physiopathology of metabolic disorders. *Horm Res* 2007; 67 Suppl 1:186-90.
- Perley M en Kipnis DM.** Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest* 1967; 46: 1954-62.
- Randall M, Kendall R, Bennett A en O’Sullivan S.** Rimonabant in obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 369: 555-56.
- Scheen AJ, Finer A, Hollander P and Jensen MD en Van Gaal LF for the RIO-Diabetes Study Group.** Efficacy and tolerability of rimonabant in

overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Lancet* 2006; 368: 1160–72.

**Stoffers DA.** The development of beta-cell mass: recent progress and potential role of GLP-1. *Horm Metab Res* 2004; 36: 811-21.

**Vilsbøll T, Agerso H, Karup T en Holst JJ.** Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 220-4.

**Vilsbøll T en Holst JJ.** Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 357-66.

**Wang Q, Li L, Xu E, Wong V, Rhodes C en Brubaker PL.** Glucagon-like peptide-1 regulates proliferation and apoptosis via activation of protein kinase B in pancreatic INS-1 beta cells. *Diabetologia* 2004; 47: 478-87.

## DR ER HEERDINK



Rob (Eibert) Heerdink is universitair hoofddocent bij de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie van het Departement Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Vroeg werk lag op het gebied van de cardiovasculaire aandoeningen. Hij is nu hoofdverantwoordelijke voor het onderzoek naar de farmaco-epidemiologie van psychofarmaca, en als zodanig betrokken bij een groot aantal onderzoeken naar het gebruik van onder andere antidepressiva, antipsychotica, en stemmingsstabilisatoren. Veel van de studies door hem ontworpen en begeleid, worden gedaan met behulp van geautomatiseerde gekoppelde gegevensbestanden uit apotheek, huisartspraktijk en ziekenhuis. Hij is echter ook ervaren in het opzetten en uitvoeren van prospectief onderzoek in de klinische praktijk. Rob Heerdink heeft een aanstelling als adviseur van Altrecht GGZ, een grote instelling voor geestelijk gezondheidszorg in Midden Nederland, waar hij medeverantwoordelijk is voor het wetenschappelijk onderzoek met geneesmiddelen. Dr Heerdink is (mede)auteur van meer dan 100 artikelen in peer-reviewed wetenschappelijke tijdschriften.

## Therapietrouw bij Diabetes

ER Heerdink

### Achtergrond

Therapietrouw met medicatie kan worden gedefinieerd als de mate waarin patiënten de instructie voor de voorgeschreven behandeling opvolgen (Haynes *et al*, 2002). Veel patiënten hebben moeite met het opvolgen van behandelvoorschriften, met name bij chronische aandoeningen. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) stelt dat onvoldoende terapietrouw bij langdurige behandeling van ziekten een wereldwijd probleem van enorme omvang is. Het verbeteren van de terapietrouw van bestaande behandelingen levert waarschijnlijk een veel grotere gezondheidsverbetering op, dan welke nieuwe therapie dan ook (WHO, 2003). Diabetes mellitus is een aandoening die langdurige, meestal zelfs levenslange, behandeling behoeft. Hierbij speelt naast levensstijlaanpassingen farmacotherapie met insuline en/of orale antidiabetica een grote rol in het reguleren van de bloedsuikerspiegels en het voorkomen van complicaties op de lange termijn. Therapietrouw met de voorgeschreven behandeling is dan ook essentieel voor het succes. Het is dan ook teleurstellend dat er zo beperkt kwalitatief goed onderzoek is gedaan naar terapietrouw en naar interventies ter verbetering van de terapietrouw bij diabetes (Vermeire *et al*, 2005).

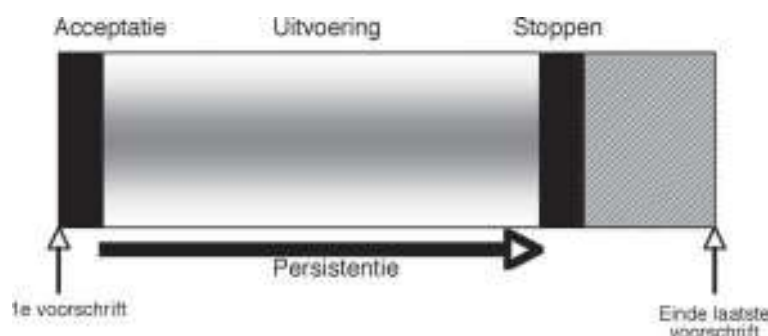
Er wordt reeds enkele decennia onderzoek gedaan naar terapietrouw en de gevolgen van therapie-ontrouw, echter zonder dat dit eenduidige resultaten heeft opgeleverd (Vermeire *et al*, 2001). Er bestaat geen goudstandaard voor het meten van therapie-ontrouw, er is geen algemeen aanvaarde onderliggende theorie die therapie-ontrouw verklaart of onderbouwt en er is zelfs onenigheid over wat onder therapie-ontrouw wordt verstaan (van Dulmen *et al*, 2007).

In dit overzicht zal de taxonomie van therapie-ontrouw worden toegelicht, een inschatting worden gemaakt van de grootte van het probleem bij de behandeling van diabetes en een overzicht worden gegeven van mogelijke succesvolle interventies ter verbetering van therapie-ontrouw.

### Wat is therapie-ontrouw?

Bij de behandeling met geneesmiddelen zijn drie fasen te onderscheiden: acceptatie (van het behandelvoorstel), uitvoering (van het voorschrift) en uiteindelijk het stoppen met de behandeling (Urquhart, 2004). De eerste en de laatste fase zijn per definitie dichotoom, maar de uitvoering is een continue proces (figuur 1).





*Figuur 1. Drie fasen in de behandeling met geneesmiddelen (Urquhart, 2004).*

Er zijn hieraan gerelateerd drie verschillende vormen van therapie-ontrouw te onderscheiden:

**Problemen met de acceptatie.** Dit is een vorm van therapie-ontrouw met wellicht de grootste gevolgen, die echter het minst onderzocht is. De acceptatiefase begint op het moment dat farmacotherapie wordt voorgesteld door een arts, inclusief het uitschrijven van een recept. Vanaf dit moment overweegt de patiënt het starten en doorzetten van het geneesmiddelgebruik. Het besluit om niet te starten kan liggen tussen het ontvangen van een recept en het afhalen bij de apotheek, of kort nadat een eerste recept is opgehaald in de apotheek. Er is weinig bekend over de omvang van deze vorm van therapie-ontrouw, maar schattingen lopen uiteen van 5 tot wel 15% van de eerste recepten die niet in de apotheek worden opgehaald. Daarnaast is bijvoorbeeld van antidepressiva bekend dat zo'n 30% van de patiënten slechts één recept ophalen in de apotheek en dus binnen 15 dagen ophouden met de therapie.

**Problemen met de uitvoering.** Dit is de 'klassieke vorm' van therapie-ontrouw die gekenmerkt wordt door het missen van doses, het te laat innemen van doses en het teveel innemen van doses. Hierbij is sprake van het vergelijken van twee tijdseries: één van de voorgeschreven tijdstippen van doseringen, en één van de daadwerkelijke tijdstippen van dosering. Het interval tussen twee doseringen is hierbij de belangrijkste determinant van de gevolgen van het afwijken van het voorgeschreven regime.

**Problemen met de persistentie.** Bij chronische therapie is het volhouden van evident belang. Met name bij therapie die gericht is op preventie van complicaties en minder op acute symptomen, is het moeilijk om gedurende lange tijd het geneesmiddel te blijven gebruiken. De tijd vanaf het eerste voorschrift tot het stoppen met het gebruik wordt de persistentie genoemd en wordt gemeten in tijd (aantal dagen).



Het gaat hier steeds om het afwijken van de voorschriften zonder medeweten van de arts. Als bewust door de arts wordt besloten het gebruik van een middel te stoppen, is dat geen therapie-ontrouw. Er bestaat onderscheid tussen bewust en onbewuste therapie-ontrouw. Mensen kunnen *bewust* een middel niet of anders gaan gebruiken, zonder overleg met de arts. Een inname vergeten, of het niet goed begrijpen van instructies is *onbewuste* therapie-ontrouw. Dit verschil is door de Smet aangeduid als de *rakkers*, de bewust therapie-ontrouwe patiënten, en de *stakkers*, de mensen die niet in staat zijn therapie-trouw te zijn.

### Hoe kan therapietrouw gemeten worden?

Eén van de basale problemen bij onderzoek naar therapie-ontrouw is het goed meten. Er worden diverse methoden gebruikt, die allemaal hun nadelen hebben:

- rapportage door de patiënt middels een algemene vraag of specifieke vragenlijsten wordt veel gebruikt, maar levert een grote onderrapportage van therapie-ontrouw op door verzwijgen van bewuste therapie-ontrouw en het niet in staat zijn onbewuste therapie-ontrouw te reproduceren;
- het tellen van niet gebruikte tabletten bij de patiënt kan een indruk geven van gemiste doseringen, het is echter eenvoudig om tabletten te verbergen en het geeft bovendien slechts een beperkt beeld van welke doseringen eventueel gemist zijn;
- beoordeling van aflevergegevens uit de apotheek maakt het mogelijk om op grote schaal en geautomatiseerd afwijkende patronen in het afhalen van herhaalrecepten te signaleren. Probleem is hierbij dat het op tijd afhalen van een recept nog niet hoeft te betekenen dat het geneesmiddel ook daadwerkelijk op de juiste manier is gebruikt;
- bloedspiegels lijken een objectief beeld te geven van geneesmiddelen-gebruik, echter behalve het feit dat een dergelijk invasieve meetmethode praktisch bezwaarlijk is, hebben de meeste middelen een farmacokinetiek die er voor zorgt dat 1 of 2 doseringen voldoende is om tot een bloedspiegel binnen de therapeutische bandbreedte te komen, waardoor alleen iets over de voorafgaande 24 uur gezegd kan worden;
- het elektronisch meten van openen van geneesmiddelpotjes of –strips geeft een goede indruk van het aantal gemiste doseringen, en kan bovendien een indruk geven van de variatie in de timing van doseringen over een lange periode.

Elektronisch meten met behulp van de verpakking van geneesmiddelen wordt op dit moment gezien als de meest betrouwbare methode om therapie-trouw te

meten. Voor alle meetmethoden geldt echter dat bewuste falsificaties mogelijk zijn. Bovendien is nog onvoldoende bekend in hoeverre het meten niet ook direct of indirect de therapietrouw beïnvloedt.

### Wat is de prevalentie van therapie-ontrouw bij diabetes?\*

Zoals hiervoor is aangegeven is het niet eenvoudig om therapie-ontrouw te meten en bestaat er onduidelijkheid over de definities van de verschillende vormen van therapie-trouw. Daardoor wordt er een wijde spreiding in prevalentie van therapie-ontrouw gerapporteerd in onderzoek. Cramer heeft in 2004 een systematisch overzicht gemaakt van studies naar het voorkomen van therapie-ontrouw bij diabetes met zowel orale antidiabetica als met insulines (tabel 1). In deze review zijn een groot aantal studies naar therapietrouw samengevat, waarbij de opvallendste uitkomst was dat er zeer grote verschillen in prevalentie werden gevonden. Therapietrouw uitgedrukt in een percentage correct ingenomen doses in een periode van 6 - 24 maanden varieerde van 36% tot 93% voor de orale antidiabetica en tussen 33% en 116% voor insuline. Tussen 16% en 80% van de gebruikers van orale antidiabetica waren tenminste 12 maanden persistent.

In een Nederlandse studie bij gebruikers van orale antidiabetica is gebruik gemaakt van geautomatiseerde apotheekgegevens. Hierbij werd gevonden dat zo'n 83% van de patiënten tenminste 80% van alle doses correct gebruikten (Spoelstra *et al*, 2003).

Tabel 1. Overzicht studies naar therapietrouw in patiënten met diabetes (Cramer, 2004).

	n	therapietrouw (range)	persistentie > 12 maanden
<i>orale antidiabetica</i>			
• retrospectieve studies	19	36 - 93 %	16 - 80 %
• prospectieve studies	5	61 - 85 %	-
<i>insuline</i>			
• retrospectieve studies	3	33 - 116 %	-

\* **prevalentie:** de prevalentie van een aandoening is het aantal gevallen per duizend of per honderdduizend in de bevolking op een specifiek moment.

## Karakteristieken van therapie-ontrouwe patiënten

Uit onderzoek blijkt dat er weinig eigenschappen van patiënten zijn aan te wijzen die voorspellend zijn voor de mate van therapie-ontrouw. Leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, type en ernst van de aandoening, mate van symptomen en bijwerkingen en toedieningsvorm zijn allemaal niet geassocieerd met therapie-ontrouw (van Dijk *et al*, 2007; Cramer, 2004; van Wijk *et al*, 2005). Met name bij diabetes medicatie is wel een verband aangetoond tussen het aantal doseringen en de therapietrouw, waarbij minder doseringen per dag was geassocieerd met een betere therapietrouw (Paes *et al*, 1997). Ook uit een recent literatuur onderzoek lijken er aanwijzingen te zijn voor een verbetering van de therapietrouw bij een vereenvoudiging van het doseerschema, zonder dat dit echter in kwalitatief goed onderzoek is aangetoond (Bangalore *et al*, 2007).

## Wat zijn de gevolgen van therapie-ontrouw?

Het directe gevolg van therapie-ontrouw bij de behandeling diabetes is verminderde glycemische controle, met alle risico's op complicaties op langere termijn die daarbij horen. Er zijn slechts enkele studies waarin HbA<sub>1c</sub>-waarden zijn meegenomen als uitkomst en hieruit bleek een associatie aan te tonen tussen lage therapietrouw en een hogere HbA<sub>1c</sub>-waarden. Er zijn echter nog geen interventiestudies gedaan waarbij is aangetoond dat een therapietrouw verbetering leidt tot een gemeten verbetering van de glycemische controle (Cramer, 2004). Een ander gevolg van therapie-ontrouw met orale antidiabetica is het sneller omschakelen naar (of toevoegen van) therapie met insuline. De hypothese is dat patiënten die therapie-ontrouw zijn met orale antidiabetica hun bloedglucosespiegel minder goed onder controle hebben, met als gevolg dat ze behandeld moeten worden met insuline. In een Nederlandse studie waarin 411 mensen die omschakelden van orale antidiabetica naar insuline werden vergeleken met een even grote groep die niet omschakelden werd slechts een niet significant verschil in therapietrouw voorafgaand aan de omschakeling gevonden (Spoelstra *et al*, 2003). Echter, in deze studie werd therapie-ontrouw gemeten aan de hand van afhaalgegevens uit de openbare apotheek, dus het is goed mogelijk dat dit een onderschatting van het probleem geeft.

Met name de gevolgen van een gebrek aan persistentie, dus het volledig stoppen van de therapie zijn groot, maar tegelijkertijd moeilijk te onderzoeken, aangezien deze patiëntengroep zich grotendeels aan de medische zorg onttrekt.

## Wat kunnen we er aan doen?

Er zijn drie types interventies te onderscheiden waarvan is aangetoond dat ze een effect hebben op verbetering van de therapietrouw (van Dulmen *et al*, 2007). Ten eerste technische interventies, die in het algemeen zijn gericht op versimpeling van het doseringsschema. Dit kan door middel van het vervaardigen van combinatiepreparaten, maar ook door gebruik van doseerdozen, verbeterde verpakking etc. Aan dergelijke technische interventies ligt het klassieke biomedische model ten grondslag, waarbij een deskundige oplossingen zoekt voor de problemen van een patiënt. De meest gebruikte succesvolle gedragsinterventies zijn gebaseerd op geheugensteuntjes, zoals kalenders, piepende bijsluiters, sms'jes etc. (van Eijken *et al*, 2003). Daarnaast blijken beloningen, in de vorm van geld en geschenken, het gedrag van patiënten positief te beïnvloeden (Van Dulmen *et al*, 2007). Langdurige elektronische therapietrouw metingen die worden teruggekoppeld naar de patiënt (*Measurement Guided Medication Management*) lijkt zeer succesvol te zijn in het inzicht bieden aan de patiënt in het eigen gedrag en vervolgens in het verbeteren daarvan (Urquhart, 2002). Educatieve interventies zijn gericht op het verbeteren van kennis bij de patiënt. Deze zijn in beperkte mate succesvol bij diabetes patiënten, waarbij vooral het effect op de lange termijn klein is (Brown, 1990). Bij veel studies naar het effect van interventie gericht op het verbeteren van de therapietrouw wordt onvoldoende onderscheid gemaakt tussen verbetering van de uitvoering van de therapie, en het volhouden van de therapie. Ook onbewuste therapie-ontrouw (vergeten) en bewuste therapie-ontrouw vergen een verschillende aanpak, waar nog te weinig over bekend is.

## Conclusie

Therapie-ontrouw bij diabetes is een veel voorkomend probleem. Het is belangrijk om de verschillende vormen van therapie-ontrouw en de verschillende redenen ervoor te onderscheiden. Zorgverleners dienen meer bewust te zijn en actief te monitoren op therapie-ontrouw om te voorkomen dat de behandeling met geneesmiddelen onnodig wordt gecompliceerd. Patiënten moeten in staat worden gesteld therapie-trouw te zijn door middel van voldoende kennis en kunde over geneesmiddelengebruik. Zorgverleners en patiënten zijn gebaat bij een zo goed mogelijk meten van de therapietrouw, zodat gericht gezocht kan worden naar mogelijkheden tot verbetering.

## REFERENTIES

- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S en Messerli FH.** Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
- Brown SA.** Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns* 1990; 16: 189-215.
- Cramer JA.** A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218-24.
- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A en McDonald HP.** Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD000011.
- Paes AH, Bakker A en Soe-Agnie CJ.** Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-7.
- Spoelstra JA, Stolk RP, Heerdink ER, Klungel OH, Erkens JA, Leufkens HG, et al.** Refill compliance in type 2 diabetes mellitus: a predictor of switching to insulin therapy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 121-7.
- Urquhart J.** The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 212-20.
- Urquhart J.** Pharmionics: research on what patients do with prescription drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13: 587-90.
- Van Dijk L, Heerdink ER, Somai D, van Dulmen S, Sluijs EM, de Ridder DT, et al.** Patient risk profiles and practice variation in nonadherence to antidepressants, antihypertensives and oral hypoglycemics. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 51.
- Van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R en Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007; 7: 55.
- Van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA en Grol RP.** Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. *Drugs Aging* 2003; 20: 229-40.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER en de Boer A.** Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 319-28.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER en de Boer A.** Initial non-compliance with antihypertensive monotherapy is followed by complete discontinuation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 587-93.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P en Denekens J.** Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*

2001; 26: 331-42.

**Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H en Lindenmeyer A.**

Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005: CD003638.

WHO. Adherence to long term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organisation; 2003.



## DR IR RJ SLINGERLAND



Robbert Slingerland (1963) studeerde levensmiddelen-technologie aan de Landbouwniversiteit te Wageningen. Na zijn promotie binnen het Laboratorium voor Genetische & Metabole Ziekten van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam /Emma Kinderziekenhuis en de vakgroep Kindergeneeskunde van de Universiteit van Amsterdam, volgde hij de opleiding tot klinische chemicus in het Sint Joseph Ziekenhuis te Veldhoven. Sinds 1999 is hij werkzaam als klinisch chemicus in de Isala Klinieken in Zwolle.

Robbert Slingerland is in het bezit van de aantekening Erfelijke Metabole Ziekten. Hij is lid van de werkgroep van de International Federation of Clinical Chemistry voor de internationale standaardisatie van HbA<sub>1c</sub> en hij is voorzitter van het Europese Referentie Laboratorium voor Glycohemoglobine.



## CONTROLES THUIS EN IN DE APOTHEEK

### RJ Slingerland

#### Inleiding

Volgens de laatste richtlijnen van de World Health Organization (WHO) en American Diabetes Association (ADA) moet de diagnose 'diabetes mellitus' gebaseerd zijn op 2 onafhankelijke, nuchtere glucosebepalingen verricht in veneus plasma. Deze worden in een laboratorium uitgevoerd. Volgens de Nederlandse Huisartsen Genootschap-standaard mag echter in plaats van een veneuse plasmameting ook een meting in capillair volbloed met een draagbare bloedglucosemeter gebruikt worden voor de diagnose 'diabetes mellitus', behalve bij marginaal afwijkende waarden.

#### Kwaliteit van draagbare glucosemeters

Hoe groot kunnen de afwijkende waarden zijn zodat de diagnose nog goed gesteld kan worden? In een afgelopen jaar geblindeerd uitgevoerd onderzoek is bekeken hoeveel draagbare bloedglucosemeters afwijken van de hexokinase-glucosemethode die met behulp van een isotoopdilutie-gaschromatografiemassaspectrometer (ID-GCMS), de referentiemethode afgeijkt is (zie tabel 1 met resultaten). Afwijkingen in de gemeten glucosewaarde bedroegen soms meer dan 25% waardoor een glucose-uitslag van 10 mmol/l kan variëren van 7.5 mmol/l tot 12.5 mmol/l. De afkapwaarde voor de diagnose diabetes mellitus in een nuchter afgenomen veneus plasmamonster is 6.9 mmol/l.

Uit dit voorbeeld wordt duidelijk dat de draagbare glucosemeters een behoorlijk risico hebben op zowel een vals positieve als een vals negatieve uitslag. Derhalve zijn deze meters nauwelijks geschikt om de diagnose diabetes mellitus te stellen.

*Tabel 1. Resultaten van 30 CE-gemarkeerde bloedglucosemeters voor thuisgebruik die getest zijn volgens de TNO-richtlijn of volgens specificatie fabrikant.*

	<b>resultaat</b>
nauwkeurigheid	60 % goed
reproduceerbaarheid	80 % goed
hematocrietafhankelijkheid	80 % goed
minimale druppelgrootte	80 % goed
veilige meting bij < minimale druppelgrootte	20 % goed
hematocrietafhankelijkheid (bijsluiter range)	15 % goed
<b>totaal prestatie</b>	<b>&lt; 20 % goed</b>

## Controle van draagbare glucosemeters

Patiënten die hun glucosewaarden thuis controleren met draagbare glucosemeters, kunnen met dezelfde afwijkingen geconfronteerd worden. Bij patiënten die echter via de diabetesverpleegkundigen een glucosemeter krijgen en op hetzelfde moment gecontroleerd worden met een laboratoriummeting, is er een mogelijkheid om de 2 uitslagen nog met elkaar te vergelijken. Hierdoor zijn factoren in het bloed van de patiënt die de glucosemeting op een draagbare glucosemeter kunnen verstoren in kaart te brengen. Een beter passende glucosemeter kan dan door de diabetesverpleegkundige geadviseerd worden. Daarnaast is de patiënt en de diabetesverpleegkundige in ieder geval op de hoogte van een bias als gevolg van het gebruik van een specifieke draagbare glucosemeter.

## Controleprocedure van draagbare glucosemeters

Een optimale controleprocedure van een draagbare glucosemeter bestaat uit:

- een glucosemeting door patiënt zelf uitgevoerd met zijn eigen glucosemeter en eigen stripjes;
- simultaan bij de patiënt een veneuze plasmaglucosewaarde bepaald door het laboratorium;
- tijdens het uitvoeren van de glucosemeting moeten de handelingen van de patiënt goed worden geobserveerd met betrekking tot het schoonmaken van de vinger, stuwen (ongestuwde afname is gewenst), 1<sup>e</sup> (vinger moet echt schoon zijn) of 2<sup>e</sup> druppel gebruik, het vullen van de strip, reinheid van striptoegang bij patiëntenmeter, verloopdatum van strips en bewaarcondities, eenheden waarin de draagbare glucosemeter de uitslag rapporteert, en dergelijke;
- bij afwijkingen is een herhaling gewenst met nieuwe strips, bij herhaling van de discrepantie is inname van de glucosemeter en controle hiervan gewenst;
- bij uitgifte van een vervangende glucosemeter is het noodzakelijk om te kijken of de nieuwe glucosemeter nu wel overeenkomt met de laboratoriumuitslag. Indien dit niet het geval is moet een andere meter overwogen worden. Mogelijk spelen stoorfactoren een rol (zie ook tabel 2). Deze stoorfactoren worden uitgebreid in een recente publicatie besproken (Dungan *et al*, 2007).

*Tabel 2. Een aantal stoffen en factoren in het bloed van patiënten waarvan bekend is dat ze glucosemetingen kunnen verstoren (zie ook [www.mijnbloedglucose.nl](http://www.mijnbloedglucose.nl) onder kopje professionals).*

- hyperosmolariteit
- maltose (reageert ook met glucosedehydrogenase)
- xylose
- poly- of oligosacchariden (immunoglobuline oplossingen, peritoneaaldialyse)
- galactose
- icodextrine
- zuurstoftherapie
- reducerende agentia (vitamine C)
- heparine
- glycolyseremmende stoffen
- bilirubine (> 350 mmol/l)
- uraat
- hematocriet
- vette componenten

### **Verskil tussen laboratorium- en draagbare-glucosemeteruitslag**

Verschillen tussen een laboratoriummeting en een patiëntenmeter kunnen ook veroorzaakt worden doordat de patiëntenmeter gecalibreerd is met volbloed. Glucoseconcentraties zijn te meten in plasma, dus zonder bloedcellen, of in volbloed met bloedcellen. Draagbare bloedglucosemeters meten met capillair volbloed. De meeste laboratoria in Nederland meten in veneus plasma, maar sommige meten (nog) in capillair volbloed. Deze metingen geven verschillende uitslagen. Dit wordt veroorzaakt doordat glucose zich voornamelijk bevindt in het waterige deel van bloed, dus buiten de cellen. De concentratie glucose in het waterige deel is voor plasma en volbloed gelijk. Echter plasma bestaat voor 93% uit water, en volbloed, bij een normale hematocriet, door het aanwezige celmateriaal slechts voor 84%. Een bepaalde concentratie glucose in water wordt dus in plasma minder verdund dan in volbloed. Bij eenzelfde glucoseconcentratie in water is de gemeten plasmaconcentratie daardoor  $0.93/0.84 = 1.11$  keer hoger dan de volbloedconcentratie. Indien een glucoseconcentratie in volbloed moet worden omgerekend naar plasma moet deze met 1.11 vermenigvuldigd worden ([www.ifcc.org/ejifcc/vol12no4a4.htm](http://www.ifcc.org/ejifcc/vol12no4a4.htm)). Deze factor is afhankelijk van het hematocriet (hoe hoger het hematocriet, hoe groter het verschil). Aangezien

glucoseconcentraties in volbloed lager zijn dan de overeenkomstige waarden in plasma, gebruikt de NHG-standaard naast de (officiële) afkapwaarde van 6.9 mmol/l glucose voor plasma, een afkapwaarde van 6.0 mmol/l glucose voor capillair volbloed, waarboven er (bij een nuchter bepaling) wordt gesproken van diabetes mellitus.

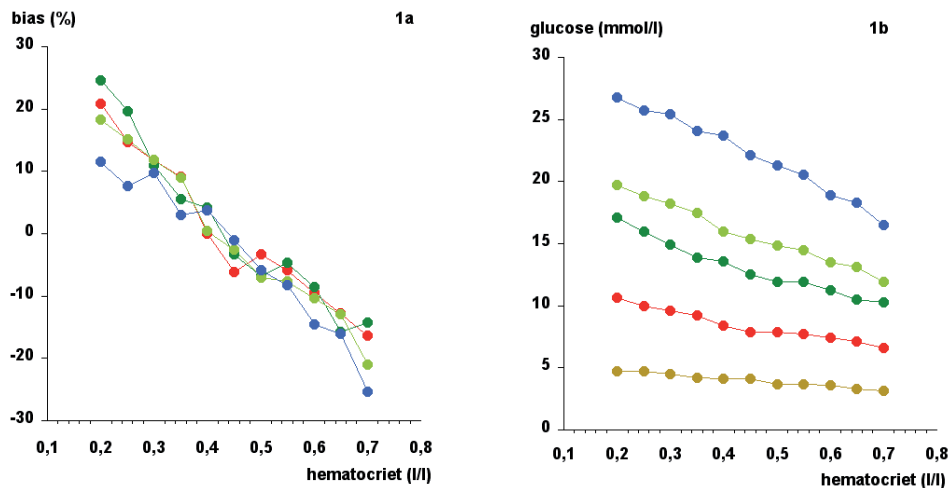
Een tweede reden voor het verschil tussen de glucoseconcentratie in veneus plasma en in capillair volbloed is dat de glucoseconcentratie langzaam afneemt in de arterieel-capillair-veneuze circulatie. Nuchter is dit verschil minimaal.

### **Eisen gesteld aan glucosemeters**

Voordat een nieuwe, draagbare bloedglucosemeter op de Nederlandse markt toegelaten wordt, moeten zij voldoen aan een in-vitro diagnostica (IVD)/CE regelgeving voor glucosemeters en moet de glucosemeter voorzien zijn van een CE-label. Meestal betekent dit dat de glucosemeter voldoet aan de International Standardization Organisation (ISO) 15197-richtlijn. Hierin is onder andere opgenomen dat de betreffende glucosemeter niet meer dan 20% mag afwijken van een referentiemethode (door de fabrikant te definiëren). Door de verplichting van de Europese CE-markering voor bloedglucosemeters in 2003 (andere richtlijnen mogen niet langer verplicht worden) is Nederland feitelijk achteruit gegaan ten opzichte van de periode daarvoor. Voor 2003 voldeden alle glucosemeters aan de TNO-richtlijn. De TNO-richtlijn staat en stond 15% afwijking toe ten opzichte van de van te voren vastgestelde hexokinasemethode (ID-GCMS geijkt). Derhalve mogen de huidige glucosemeters 10% meer naar boven en naar onderen afwijken ten opzichte van de hexokinasemethode in vergelijking tot het verleden. Op het niveau van 10 mmol/l betekent dit dus al gauw 1 mmol/l. Er zijn echter nog meer verschillen tussen de TNO-richtlijn en de ISO15197-richtlijn.

Een CE-label verkrijgen is onder andere een eenmalige exercitie, terwijl TNO-keur betekent dat jaarlijks een steekproef uit de markt wordt genomen en gekeken wordt of men nog aan de eisen voldoet. Volgens de TNO-richtlijn moet bij ondervulling van een strip een juiste uitslag afgegeven worden of een foutmelding, maar nooit een verkeerde uitslag. ISO15197-richtlijn geeft alleen aan dat de fabrikant de minimale te gebruiken bloeddruppelvolume moet aangeven.

Het hematocrietgebied dat volgens de fabrikant nog geen afwijkende glucosewaarden oplevert, wordt alleen via de TNO-richtlijn volledig gecontroleerd. Dit is met name belangrijk aan het worden omdat steeds vaker patiënten hun glucosemeter meenemen en blijven door meten bij opname in ziekenhuizen. De kans dat ziekenhuispatiënten een anemie hebben, is nu eenmaal groter dan patiënten die



*Figuur 1. Een voorbeeld van een CE-gemarkeerde draagbare glucosemeter die duidelijk hematocriet-afhankelijk is (in percentages en in absolute glucoseniveaus weergegeven) getest met 5 patiënten met verschillende bloedglucosewaarden. In het linker figuur staan de afwijkingen (uitgedrukt in percentages) gemeten met een patiëntenglucometer van het glucoseniveau bij een hematocriet van 0,42 (l/l) bij 5 verschillende patiënten. In het rechter figuur staan de werkelijk bepaalde glucoseconcentraties op de patiëntenmeter. Uit deze grafiek blijkt dat bij lage hematocriet de glucosewaarde gemeten met de patiëntenmeter duidelijk afwijkt naar boven terwijl bij hoge hematocriet de glucosewaarde duidelijk afwijkt naar beneden. Opvallend is dat als deze afwijking als percentage wordt uitgedrukt dit vrijwel onafhankelijk is van de glucoseconcentratie waarbij men meet (bij de verschillende patiënten).*

thuis verblijven. Hiermee neemt het risico op foutieve uitslagen behoorlijk toe (figuur 1).

### De relevantie van goede glucosemeting

Glucosebepalingen in veneus plasma door laboratoria is vaak veel nauwkeuriger dan een glucosebepaling met behulp van een draagbare glucosemeter. Voor de meeste laboratoriumbepalingen geldt een maximale afwijking van 2%. In de meeste laboratoria worden wel verschillende bepalingsmethoden gebruikt, maar worden de juistheid en reproduceerbaarheid getoetst aan de externe kwaliteitscontrole van de Stichting Kwaliteitscontrole Medische Laboratoria. Deze hanteert voor alle laboratoria hetzelfde kwaliteitscriterium, ongeacht de methode. Sommige

laboratoria meten de glucoseconcentratie nog in capillair volbloed. In de praktijk zou het mogelijk moeten zijn te zien welke meetmethode het betreffende laboratorium heeft gebruikt. Helaas wordt dit inzicht meestal niet gegeven bij de uitslagen.

Nadat een behandelingsprotocol is afgesproken, wordt dit meestal 2-3 x per jaar gevolgd door middel van laboratoriumglucosemetingen en een bijbehorende HbA<sub>1c</sub>-meting. Vaak genoeg blijkt in de praktijk echter dat de glucosemetingen door de patiënt thuis uitgevoerd niet overeenkomen met de HbA<sub>1c</sub>-waarde. De oorzaken hiervoor laten zich voorspellen op basis van het bovenstaande.

### Glucoseuitslagen en insuline

Gebaseerd op de biologische variatie (tussen verschillende mensen) mag de glucose-uitslag 7.9% afwijken van de referentiewaarde. In Noorwegen is onderzocht dat, uitgezonderd hypoglycaemische waarden, 75% van de patiënten met diabetes type I een maximale afwijking van 9.7% ten opzichte van de werkelijke waarde toelaatbaar acht. Bij hypoglycaemische waarden bleek de toelaatbaar geachte afwijking slechts 3.7% te zijn. In Nederland is een dergelijk onderzoek nog nooit echt goed uitgevoerd.

Een Amerikaanse groep van onderzoekers (Boyd en Bruns, 2001) heeft laten zien dat glucose-uitslagen die meer dan  $\approx 7\%$  afwijken van de referentiewaarden, aanleiding kunnen geven tot een verkeerde insulinedosis. Een goed glucosemeting moet dus aan de basis liggen van het afspreken van het insulinerégime.

### Controle van vloeistoffen

Een goede kwaliteitscontrole is nodig bij het in gebruik nemen van een batch nieuwe glucosetrips als het gaat om een glucosemeter in bijvoorbeeld huisartsenpraktijken. Eén meter wordt gebruikt door soms verschillende mensen en het gebruik van glucosetripsjes is veel groter, waardoor verschillende batches van glucosetripsjes in gebruik zijn. Een dergelijke kwaliteitscontrole is van beperkte waarde als het gaat om één patiënt die één meter in gebruik heeft en de bijbehorende stripjes over een langere periode gebruikt. Bovendien hebben veel controlematerialen die op waterbasis zijn, een enorm groot tolerantiegebied waar het gaat om de accepteerbaarheid van de hiermee verkregen uitslagen. Mogelijke stoorfactoren in het bloed van de patiënt worden uiteraard niet meegenomen in de beoordeling. Controles van glucosemeters van patiënten op basis van deze

vloeistoffen is dus per definitie inferieur. De geschiktheid van de draagbare glucosemeter van de patiënt moet bij voorkeur één keer per jaar worden nagegaan.

### Conclusies en aanbevelingen

Voor de diagnose van diabetes mellitus kan eigenlijk alleen maar gebruik gemaakt worden van een laboratoriummeting uitgevoerd met veneus plasma. In de praktijk worden volbloedwaarden, veneuse en capillair verkregen glucosewaarden door elkaar heen gebruikt zonder dat dit onvoldoende gerealiseerd wordt, met alle consequenties vandien. Patiëntenmeters kunnen behoorlijk verschillen qua prestaties, ondanks het feit dat alle meters voorzien zijn van een CE-label. Bij het controleren van deze patiëntenmeters moet er gebruik gemaakt worden van patiëntenbloed in verband met mogelijke nieuw ontstane stoorfactoren en dienen ook de handelingen van de patiënt gecontroleerd worden, alsmede de strips. Het gebruik van controlevloeistoffen voor het controleren van glucosemeters van patiënten moet eigenlijk ontraden worden. In huisartsenpraktijken kunnen goede controlevloeistoffen wellicht nog wel hun dienst bewijzen. De afwijking die glucosemeters mogen vertonen, moet wellicht nog kleiner gehouden worden dan nu al het geval is, zeker gezien de praktijk van het gebruik van de patiëntenglucosemeters.

### Referenties

**Dungan K, Braithwaite SS, Chapman J, Buse J.** Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30: 403-410.

