

Diabetes in de toekomst

*Naar een interview met Prof. Dr. Roger Bouillon (KUL), door Dr. J.M. Durieux
Medical Trends, mei 1992, jaargang 12: nummer 5 – pg. 269-272*

Diabetes is een aandoening die tot nu toe nog niet goed onder controle is gebracht. De specialisten zien de toekomst echter met vertrouwen tegemoet.

De behandeling van diabetes zal tijdens de komende jaren enkele veranderingen dienen te ondergaan. De technologische vooruitgang en het steeds betere begrip van de pathogenese zijn de twee belangrijkste motoren voor deze modernisatie. Op dit moment blijft het evenwel moeilijk de evolutie van diabetes type 2 in de toekomst te schetsen. De etiologie en de pathogenese zijn niet voldoende gekend, zodat speculaties omtrent toekomstige geneesmiddelen en technieken wat weg heeft van koffiedik kijken. De oplossing van de toekomst ligt in geen geval bij het voorschrijven van hypoglycemiërende middelen of insuline, vermits zulks de oorzaak niet aanpakt. De meest logische benadering maakt gebruik van de genetische factoren die aan de grondslag van deze ziekte liggen. De bijna maximale concordantie die tussen tweelingen bestaat, pleit inderdaad voor een genetische oorsprong. Maar het gen of de genen die ervoor verantwoordelijk zijn, zijn nog niet geïdentificeerd. Zodra dit gebeurd zal zijn, kan een begin worden gemaakt met het vinden van een oplossing.

Meer zekerheid

Bij type 1 diabetes is de situatie helemaal anders. Hier bestaat er geen enkele twijfel dat de ziekte van auto-immune oorsprong is. Heel wat therapeutische strategieën zijn in ontwikkeling zowel op medicamenteus vlak als op heelkundig en technologisch vlak. Medicamenteuze profylaxis van type 1 diabetes behoort tot de mogelijkheden. Bij dierproeven op de muis is bewezen dat cyclosporine A en prednisonen in staat zijn de progressie van de ziekte te stoppen. Het was evenwel noodzakelijk dat met de behandeling zeer vroeg van start werd gegaan om een echt interessante doeltreffendheid te bereiken. Het probleem bij de mens is dat op het ogenblik dat de eerste symptomen zich voordoen reeds 80 % van de β -cellen vernield zijn. Op dat ogenblik is de strijd zowat verloren. Een substantie zoals cyclosporine A kan de ziekte gedurende enkele jaren stabiliseren, zonder daarom de evolutie helemaal te kunnen stopzetten. Idealiter zou de diagnose gesteld moeten zijn op het ogenblik dat nog maar 10 % van de β -cellen vernield zijn. Om deze vernieling in te dijken zouden bovendien steeds minder toxische producten ontwikkeld moeten worden.

Alle hoop is gevestigd op monoclonale antistoffen, bijvoorbeeld gericht tegen cytokines of hun receptoren, ofwel tegen clonen van de T-lymfocyten die verantwoordelijk zijn voor de verwoesting van de eilandjes van Langerhans. De mogelijkheden in dit domein zijn bijna onbegrensd en worden op dit ogenblik met veel energie bestudeerd. Nog andere technieken blijken interessante resultaten te geven en liggen ter studie. Zo is het bij de muis mogelijk gebleken tolerantie te induceren ten opzichte van de op de β -cellen aanwezige antigenen, door lymfocyten toe te dienen die niet met deze antigenen reageren. Ook hier is het noodzakelijk dat de ingreep zo snel mogelijk uitgevoerd wordt. Bij de muis geeft totale bestraling gevolgd door mergoverplanting bemoedigende resultaten.

Opsporing noodzakelijk

Hieruit volgt dat vroegtijdige opsporing een absolute noodzaak wordt. De histocompatibiliteitsgroepen HLA DR3 en DR4 vormen de basis van een grote vooruitgang. Positief bevonden patiënten lopen immers een 3 tot 10 maal hoger risico type 1 diabetes te ontwikkelen, in vergelijking met een controle-populatie. Op dit ogenblik weten wij dat voornamelijk de QR-allelen ruimte scheppen voor het optreden van de ziekte. De opsporing maakt een veel nauwkeuriger voorspelling mogelijk. Hoe vooruitstrevend de thans beschikbare tests ook mogen zijn, toch zullen ze theoretisch nooit volledige zekerheid geven. Deze

beperking is eerder van epidemiologische dan van technische aard. Het is geweten dat wanneer de ene helft van een eenzijdige tweeling type 1 diabetes ontwikkelt, de andere slechts 50 % kans maakt aan deze aandoening te ontsnappen.

Hoewel het niet mogelijk is toekomstige diabetici vanaf de geboorte op te sporen, lenen antistoffen tegen de eilandjes van Langerhans zich wel tot depistage. Het gaat echter over een dure test. In een eerste fase zullen voornamelijk risico-patiënten voor een dergelijke opsporing in aanmerking komen. Vanuit medicamenteus standpunt is nog maar weinig vooruitgang in de insuline-behandeling geboekt. De verbeteringen in de toekomst zullen voornamelijk met het werkingsprofiel van deze produkten te maken hebben. De snelle insulines moeten nog sneller worden, terwijl de trage insulines een meer stabiel en beter reproduceerbaar profiel moeten ambieren.

Bijdrage van de heekunde

De komende jaren zullen we een verdere ontwikkeling zien van overplantingstechnieken, met de bedoeling de diabetische patiënt te bevrijden van de dagelijkse injectie. Er bestaan meerdere manieren om β -cellen over te planten, te beginnen met transplantatie van de hele pancreas.

Om te genezen heeft de patiënt echter slechts 1 % van het totale volume van het orgaan nodig. Bovendien bedraagt het misluktingspercentage bij pancreasoverplanting ongeveer 70 %. Dit nogal hoge cijfer verklaart waarom noch de diabetoloog noch de chirurg in de toekomst van deze aanpak geloven. Bij goed geëquilibreerde diabetici bestaat er geen enkele aanleiding toe de risico's van een dergelijke operatie te overwegen, aangezien zij zich op de keper beschouwd vrij goed voelen. Het enige geval waarbij een overplanting in aanmerking komt, is wanneer de zieke een niertransplantatie nodig heeft. In dit geval kunnen beide ingrepen gecombineerd worden en ligt de slaagkans tussen de 65 % en 70 %.

Het eerste alternatief is alleen de eilandjes van Langerhans over te planten. Deze methode heeft zijn doeltreffendheid bewezen bij de hond, maar dan wel op voorwaarde dat er geen antistoffen tegen de eilandjes van Langerhans voor komen. Bij de mens krijgt de ziekte snel de overhand, want de overgeplante eilandjes gaan gauw verloren. Op dit ogenblik wordt een overlevingstermijn van 6 maanden na deze transplantie als een groot succes beschouwd. Zelfs bij gebruik van de meest krachtige immunosuppressoren ligt mislukking voor de hand.

Een derde oplossing bestaat erin geïsoleerde β -cellen over te planten. Een studie die op dit ogenblik door de VUB wordt uitgevoerd, onderzoekt het idee dat de gezuiverde cellen minder immunogeen zouden zijn dan de hele eilandjes. In dit licht komt de vraag erop neer of het beter is het hele verdere leven ciclosporine dan wel insuline in te nemen.

Tenslotte kunnen we ons voorstellen dat andere dan β -cellen worden overgeplant, na ze genetisch te hebben gemanipuleerd om er insuline-producenten van te maken. Deze techniek zal een vlotte retransplantatie toelaten, maar stelt het probleem van het herstel van de glycemische controle-lus.

Ingenieurs aan het werk

De medische inventiviteit laat het hier niet bij. Vermits het probleem van de afstoting aanzienlijk is, hebben vorsers voorgesteld een fysieke barriere omheen de eilandjes van Langerhans aan te brengen, om ze tegen de antistoffen te beschermen. Deze barriere bestaat uit een semi-permeabel membraan dat insuline en alle andere moleculen die bij de glycemie-controle noodzakelijk zijn, doorlaat, maar de antistoffen tegen de eilandjes tegenhoudt. De overgeplante eilandjes kunnen ofwel individueel ingekapseld worden, ofwel in een buisje worden geplaatst dat op zijn beurt afgesloten is door een semi-permeabel membraan. Het onderzoek dat tot dusver is uitgevoerd, is beloftevol bij de hond die nog geen antistoffen vertoont. In deze omstandigheden kan de inplanting een jaar lang weerstand bieden, want het semipermeabel membraan blijft stabiel. In het tegengestelde geval zullen de antistoffen de barriere aanvallen en er tenslotte wijzigingen in aan brengen. Hier treedt dus na enkele maanden een mislukking op, daar het membraan niet langer semi-permeabel is en de uitwisseling van de secreties naar buiten en van de nutrienten naar binnen stilvalt.

Kunstmatige eilandjes

De insuline pomp vormt een andere oplossing van de toekomst. Tegenwoordig zijn de meeste vormen extern te dragen en door de patiënt te manipuleren, op basis van een glycemische auto-controle.

Toch zijn ook implanteerbare pompen ontwikkeld. Aan de KUL, bijvoorbeeld maken reeds 3 patiënten gebruik van een geminiaturiseerde vorm van deze pomp. Deze bevat een cylinder-reservoir dat om de 6 maanden moet worden bijgevuld. Het toedienen van insuline gebeurt via het peritoneum. Helaas gaat het hier nog niet om intelligente pompen, wat betekent dat de zieke zelf het debiet moet regelen, met behulp van een afstandsbediening. De vooruitgang is evenwel ontzettend snel en wordt duidelijk positief aanvoeld door de patiënten die hiervoor in aanmerking komen.

Blijft nog het zoeken naar een middel om de glycemiecontrole-lus te herstellen. Geminiaturiseerde en implanteerbare glucometers bestaan reeds. In vitro kunnen ze maanden blijven werken zonder ontregeld te geraken. In vivo echter worden ze snel door een laagje fibrine of fibroblasten bedekt en sturen ze de verkeerde signalen uit. De oplossing is zonder twijfel dichtbij, maar is helaas technisch nog niet mogelijk. Dit probleem is te omzeilen door een apparaat op punt te stellen dat de glycemie meet, zonder daarvoor eerst een bloedof een andere prik te moeten uitvoeren.

Al deze perspectieven geven de hoop dat binnen een tiental jaren een interessante oplossing zal gevonden zijn. Om de ingeslagen weg verder te kunnen bewandelen blijft een nauwe samenwerking tussen arts en patiënt van primordiaal belang. De zieke moet als het ware opgevoed worden om met de voortdurende vooruitgang om te gaan. In deze optiek blijft de rol van de huisarts meer dan waardevol.