

Lisproinsuline	1
Peroraal actieve agonist van de insuline-receptor.....	7
Inhibitor van het proteïne kinase C ter voorkoming van diabetische retinopathie	7
Nieuwe toedieningswijzen voor insuline.....	7
Rosiglitazone en pioglitazone: nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes type 2.....	8

Lisproinsuline

Semper, oktober 2000, nummer 245, pg. 17-23

Lispro insuline is een unieke en snelwerkende insuline met een fysiologisch werkingsprofiel. De inversie van twee aminozuren vermindert bij deze insuline de polymerisatie tussen de insulinemoleculen. Dat leidt tot een snellere absorptie na subcutane inspuiting, zonder toename van het immunogeen vermogen.

Literatuuroverzicht

Er werden al meer dan honderd studies verricht op een totaal van enkele duizenden patiënten. Ettelijke publicaties in internationale tijdschriften brengen hierover verslag uit. Deze studies maakten het mogelijk te bepalen welke voordelen lispro insuline in vergelijking met klassieke snelwerkende insulines biedt voor de behandeling van diabetes type 1 en 2.

Dr. H. Schmitt, Dr. M. Sangeleer, Eli Lilly Benelux

Daling van het geglycosyleerd hemoglobine en betere glycemieregulatie

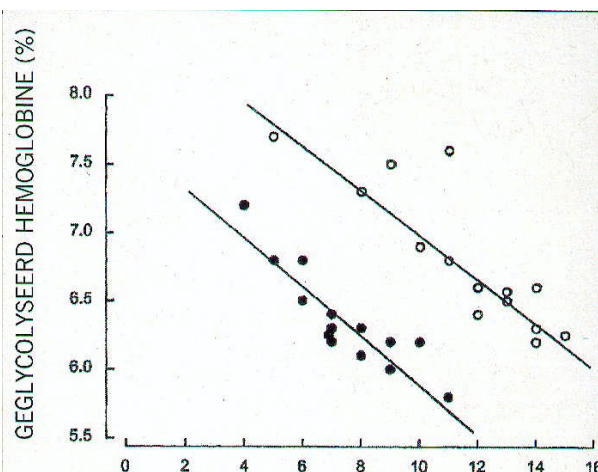
Lispro insuline is het eerste analoog van de klassieke snelwerkende insuline dat, net voor de maaltijd ingespoten, de postprandiale hyperglycemie op significante en reproduceerbare wijze beter onder controle houdt (*Koivisto, 1998; Bolli et al, 1999; Hermans et al, 1999*).

Recente studies geven aan dat het glycemieprofiel over 24 uur verbeterd kan worden door de dekking van basaal insuline in een basaal-prandiaal behandelingsschema te optimaliseren middels een verhoging van de dosis en/of het aantal injecties. Zo verlaagde de toevoeging van één inspuiting met lispro insuline het HbA1c met bijna 0,4% in vergelijking met de huidige insulinebehandeling (*Jansson et al, 1998; Del Sindaco et al, 1998; Lalli et al, 1999*). In de met lispro insuline geoptimaliseerde basaal-prandiale behandeling blijft de totale hoeveelheid insuline gelijk. Er is echter een verlaging met ongeveer 30% van lispro insuline en een evenredige verhoging met 30% van de NPH insuline (*Del Si7ulaco, 1998; Lalli et al, 1999*).

De daling van het HbA1c onder invloed van lispro insuline blijft op lange termijn (1 jaar) gehandhaafd. Dit gaat gepaard met significant minder hypoglycemieën (- 40%) en een betere contraregulatie van de hypoglycemieën. De patiënten aanvaardden deze geoptimaliseerde behandeling zeer goed (*Lalli et al, 1999*).

Deze resultaten bekrachtigen de daling van HbA1c met ± 0,4% onder invloed van lispro insuline, waargenomen bij diabetici die met een externe insulinepomp werden behandeld (*Zinman et al, 1997; Melki et al, 1998; Tsui et al, 1998; Attia et al, 1998*).

Als we de resultaten van de DCCT studie extrapoleren, dan zou de daling van het gehalte geglycosyleerd hemoglobine klinisch significant moeten zijn. Ze zou namelijk de risico's van microvasculaire complicaties op lange termijn met 15 tot 25% moeten kunnen doen afnemen bij gebruik van lispro insuline in plaats van de klassieke snelwerkende insuline (*Koivisto, 1998; Zinman et al, 1997*).



Daling van de postprandiale hyperglycemiepieken

De snellere absorptie van lispro insuline maakt het mogelijk haar net voor en zelfs net na de maaltijd te injecteren. Een behandeling met lispro insuline bewerkstelligt op reproduceerbare wijze significant lagere (20 tot 40 mg/dl minder) postprandiale glycemievariaties dan een natuurlijk insuline (*Koivisto, 1998; Zinman et al, 1997*).

Afname van de hypoglycemieën

Lispro insuline verlaagt het aantal hypoglycemieën, vooral dan de nachtelijke, op klinisch significante wijze (*Anderson et al, 1997; Hollemaa et al, 1997; Heller et al, 1999*). Ook bij de patiënten bij wie de behandeling werd geoptimaliseerd, nam het aantal hypoglycemieën af, tezamen met een daling van het HbA1c.

Zowel een studie op patiënten met een goed gereguleerde diabetes als een meta-analyse wijzen uit dat lispro insuline een significante daling van de ernstige aanvallen van hypoglycemie met 30% mogelijk maakt (*Holleman et al, 1997; Brunelle et al, 1998*). Bij diabetici van type 1 is men er met lispro insuline in geslaagd het aantal ernstige hypoglycemieën waarbij de alarmsignalen niet meer worden waargenomen, met meer dan 40% terug te dringen (*Ferguson et al., 1999*).

Ter herinnering: in de DCCT studie ging de daling van het gehalte HbA1c met 2% ingevolge de intensivering van het insulineschema hand in hand met een verdrievoudiging van de incidentie van ernstige hypoglycemieën. Bij equivalente glycemiecontrole (HbA1c) verlaagt lispro insuline de incidentie van hypoglycemieën. Het zou dan ook de invoering van een intensieve insulinetherapie moeten vergemakkelijken.

Naar Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 1999; 22, 468-477.

Besluit

Lispro insuline biedt klinische significante voordelen voor de behandeling van insulineafhankelijke diabetes:

1. Klinisch significante verbetering van het HbA1c bij optimalisering van het basaalprandiale schema of bij toediening van lispro insuline via een externe, subcutane pomp.
2. Reproduceerbare verbetering van de postprandiale glycemie.
3. Gevoelige daling van het risico op aanvallen van hypoglycemie, met inbegrip van de nachtelijke en ernstige hypoglycemieën.

Aan de andere kant is lispro insuline ook handiger voor de diabetespatiënt, want ze kan net voor of zelfs net na de maaltijd worden ingespoten. Dat verbetert uiteraard de levenskwaliteit. Lispro insuline is een nieuwe insuline die voor optimaal gebruik een aanpassing van het insulineschema en/of van de dosis vereist. De patiënt moet dus goed voorgelicht en in de beginfase ook goed gevolgd worden, als hij vroeger een klassieke snelwerkende insuline gebruikte.

Algemene referenties

1. Ann. Med. 30: 260-6, 1998
2. *Díabetologica* 42: 1151-67, 1999
3. *Acta Clinica Belgica* 54: 233-240, 1999

Grafiek; Frequentie van lichte hypoglycemie (Aanvallen/patiënt-maand)

Correlatie tussen de hypoglycemietrequentie gedurende de laatste 2 maanden van de studie en de HbA1c-waarden. 0, Hum-R groep

($y = 8,55 - 0,15X$; $r = -0,85$);

I, lispro groep ($y = 7,68 - 0,18X$; $r = -0,92$).

Standpunt van de clinicus

Lispro insuline is een waardevolle aanwinst voor ons behandelingsarsenaal voor diabetes mellitus. Dat heeft te maken met haar werkingsprofiel bij subcutane toediening: snelle, hoge en korte insulinepiek en ook een korte totale werkingsduur. Deze insuline komt voor gebruik in diverse situaties in aanmerking.

M.P Hermans, UCL - St Luc

Diabetes type 1: systeem van multiële inspuitingen



De geoptimaliseerde behandelingsschema's met multiële inspuitingen berusten op de preprandiale toediening van een "snelle" insuline (Regular type), gecombineerd met 1 of 2 injecties met een insuline om de "basale" of interprandiale behoeften te dekken (insuline van het intermediaire of "langwerkende" type; NPH of zink). Door het gebruik van lispro insuline kunnen we postprandiaal een meer "fysiologisch" insulineprofiel bekomen. In vele gevallen vergt dit echter een aanpassing van de basale insulinedekking "naar boven toe". Dat is te wijten aan het feit dat de gewone insulines een deel van de basale dekking voor hun rekening nemen als gevolg van hun werkingsduur die, fysiologisch gezien, overdreven lang is in vergelijking met het verteringsproces.

De diabetici die het meest voordeel kunnen hebben bij de (volledige of gedeeltelijke) invoering van een ultrasnel analoog van het lispro-type bij de maaltijden, zijn:

- ♦ De patiënten met frequente en/of ernstige hypoglycemieën, onder meer enige tijd na de maaltijden en in het bijzonder in het begin van de nacht;
- ♦ De patiënten die meer flexibiliteit wensen in de prandiale insulinetoediening via de mogelijkheid om de insuline net voor de hoofdmaaltijden (of net erna als het calorieëngehalte variabel of onvoorzien is) in te spuiten;
- ♦ De patiënten die nadeel ondervinden van het stelselmatig eten van hapjes tussendoor, zoals dat normaal is bij de toediening van een gewone snelwerkende insuline;
- ♦ De patiënten die meer vrijheid willen in de etenstijden, een vrijheid die van een adequate dekking van de basale insuline afhangt;
- ♦ Patiënten die aan sport doen of die (in het raam van hun werk of hun vrije tijd) regelmatig fysieke activiteiten uitvoeren;
- ♦ Patiënten die uitgesproken postprandiale glycemieverhogingen vertonen

Bij gebrek aan retrospectie worden personen die mogelijk zwanger kunnen raken, geacht niet in aanmerking te komen voor behandeling met lispro insuline. Dat geldt ook voor al wie met een vertraagde maaglediging kampt, behalve bij gestaafde succesvolle behandeling van de gastroparesie met een prokineticum. Deze tweede groep valt uit de boot om postprandiale hypoglycemieën te voorkomen.

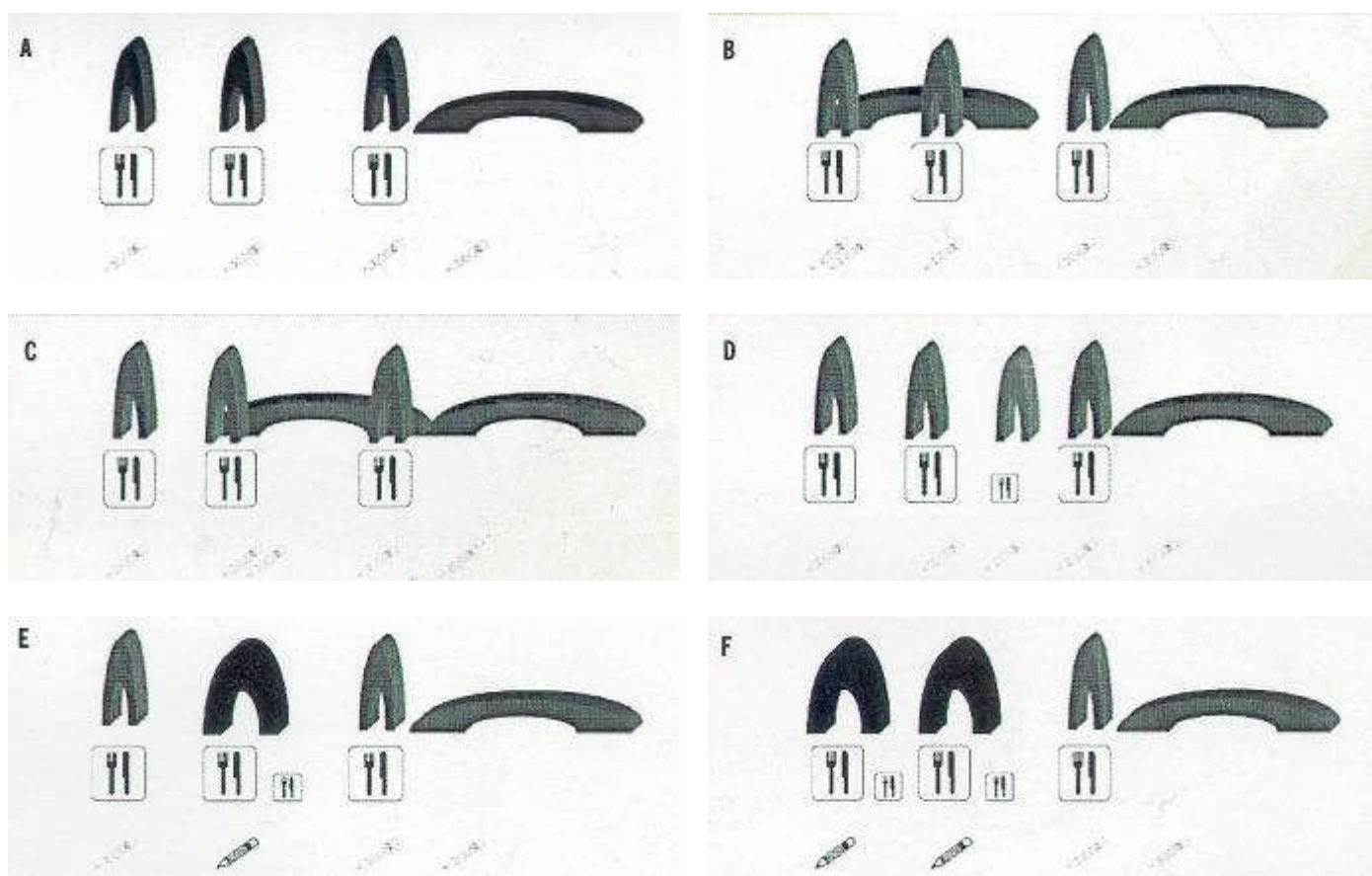
Praktische adviezen voor de overschakeling van een gewone snelwerkende insuline naar lispro insuline

Doorgaans blijft de totale hoeveelheid insuline ongewijzigd, maar uit voorzorg wordt aanbevolen om de vroegere prandiale doses tijdens de eerste dagen van de overschakeling met pakweg 10% te verlagen (dat is trouwens vaak slechts een tijdelijke maatregel). De patiënten wordt aangeraden om hun bloedglucosecontrole thuis te verscherpen, ook postprandiaal. Hierna volgen de richtlijnen voor gebruik van lispro ter vervanging van een gewone snelwerkende insuline:

- ♦ lispro insuline onmiddellijk voor (of onmiddellijk na) de maaltijd inspuiten;
- ♦ het tijdsverloop tussen inspuiting en maaltijd niet verlengen in geval van een preprandiale hyperglycemie;
- ♦ de dosis lispro insuline op de samenstelling van de maaltijd, en vooral dan op de portie koolhydraten, afstemmen;

- ♦ de noodzaak om stelselmatig een tussendoortje te eten herbekijken
- ♦ de patiënt verwittigen van het mogelijk kortere tijdsverloop tot het optreden van hypoglycemie (sneller na de maaltijd);
- ♦ de dosis lispro insuline verlagen als er in de buurt van de maaltijd een fysieke activiteit is gepland; in de regel is een dergelijke verlaging niet nodig als de activiteit meer dan 3 uur na de maaltijd plaatsvindt;
- ♦ in het begin van de overschakelingsperiode het ritme van de zelfcontroles van de glycemie opvoeren; aandringen op extra metingen 2 uur na de maaltijden.

Overstappen op een behandelingschema waarbij uitsluitend lispro insuline bij de hoofdmaaltijden wordt gebruikt, zal vaak een relatieve verhoging van de hoeveelheid basale insuline vereisen. Dat kan gebeuren met een inspuiting bij het slapengaan (Figuur A), met de toevoeging van een 2de injectie van basale insuline bij het opstaan (Figuur B) of 's middags ingeval van een een glycemie-“escape” op het einde van de namiddag (dit laatste wordt in de hand gewerkt door een laat souper, Figuur C). Een andere mogelijkheid bestaat erin een kleine hoeveelheid lispro insuline toe te voegen op het tijdstip van het vieruurtje (Figuur D). Desgewenst kan men ook 's middags een gewone snelwerkende insuline blijven gebruiken (Figuur E).



Een groot voordeel van het gebruik van een ultrasnel werkende insuline bij het avondeten is de afname van de hypoglycemieën in de eerste uren van de nacht. In de geoptimaliseerde conventionele schema's worden die in de hand gewerkt door de overlapping van het einde van het werkingsprofiel van de gewone insuline en het werkingsprofiel van de intermediaire insuline bij het slapengaan. Sommige patiënten gebruiken de ultrasnelle analogen trouwens precies voor deze specifieke indicatie en blijven bij het ontbijt en het middageten de gewone insulines gebruiken (Figuur F).

Diabetes type 1: systemen met 2 inspuitingen per dag

Bij deze behandelingsvorm kan er ook een ultrasnel analoog voor het ontbijt en de avondmaaltijd worden gebruikt. Dat maakt het in theorie mogelijk om, in vergelijking met het conventionele schema, de insuline korter voor de maaltijd toe te dienen.

Diabetes type 1: insulinepompen

Lispro insuline is een specifieke indicatie bij dit soort toediening. Haar stabiliteit in deze toepassing werd onderzocht. In deze toepassing kan lispro insuline trouwens het glycemie-evenwicht verbeteren zonder de frequentie van hypoglycemieën te verhogen. In studies op vrijwillige onderbreking van een continu infuus werd geen verhoogd risico vastgesteld t.o.v. het onderbreken van de toediening van een gewone snelwerkende insuline.

Diabetes type 2

Het gebruik van een ultrasnel analoog maakt het mogelijk het met diabetes van type 2 samenhangende risico op hypoglycemieën te verlagen. Hoewel deze hypoglycemieën hier beduidend minder vaak voorkomen dan bij diabetes van type 1, kunnen ze geducht zijn bij bejaarden die dikwijls met macroangiopathische verwickelingen kampen. Dit soort insuline kan tevens de postprandiale schommelingen indijken, die de verwekkers zijn van een vertraagde endogene hyperinsulinemie.

Referenties: Acta Clin Belg 54: 233-240; 241-245; 246-254, 1999

Basisfarmacologie

Lispro insuline is een via recombinant DNA technologie gewijzigd insuline met inversie van de aminozuren proline-28 en lysine-29 op de B-keten. Deze verandering vertraagt de spontane associatie van monomeren tot dimeren, hetgeen leidt tot een snellere resorptie van eiwit-monomeren vanuit de subcutane injectiesite in de bloedbaan. De maximale plasmaspiegels na eenmalige subcutane injectie worden één uur eerder bereikt dan met normale snelwerkende insulines (42 minuten versus 101 minuten) en de waargenomen piek plasma concentratie ligt twee maal hoger (698 ± 227 versus 308 ± 132 pmol per liter). De structurele verandering van de B-keten leidt niet tot een verandering van de affiniteit van lispro insuline voor insuline-receptoren. De nieuwe farmacokinetische eigenschappen van lispro insuline maken het peptide een geschikte insuline analoog voor een basaal-bolus behandeling, waarbij juist voor de maaltijd een aangepaste dosis subcutaan wordt toegediend naast een basale dosis van een langwerkende insuline.

Achtergrond

Lispro insuline is een recent nieuw voorbeeld van de groeiende impact van de recombinant DNA technologie op de geneesmiddelenontwikkeling. Menselijk insuline heeft de neiging om spontaan te reassocieren tot hexameren. Deze hexameren zijn dan ook de meest voorkomende insuline-structuur in de farmaceutisch beschikbare insulinepreparaten. De snelheid van dissociatie van hexameren tot monomeren is traag; omdat de toegediende insuline vanuit de subcutane ruimte als monomeren in de bloedbaan wordt geresorbeerd, treedt de werking van subcutaan toegediend insuline met aanzienlijke vertraging op (tabel I). Deze vertraging wordt verder verklaard door een reassociatie van monomeren tot dimeren en van dimeren tot hexameren. Lispro insuline is een nieuw commercieel verkrijgbaar analoog van natuurlijk humaan insuline (Engels: "regular human insulin", hier verder afgekort als RHI) dat via genetische manipulatie van het insuline-gen een hogere snelheid van resorptie uit de subcutane ruimte heeft verkregen. Deze nieuwe farmacokinetische eigenschap maakt dat de plasmainsulinespiegels sneller stijgen na inspuiting, een hogere piekwaarde bereiken en ook weer sneller tot basaal dalen. Gevolg is een beter aan de natuurlijke behoefte aangepast insulineprofiel wanneer een maaltijd wordt ingenomen dan het geval is voor subcutane injecties van RHI.

Structuur van lispro insuline

Lispro insuline vertoont op twee van de 51 aminozuur-bouwstenen van insuline verschillen ten opzichte van het natuurlijke hormoon. Het menselijk insuline is opgebouwd uit twee ketens: de A-keten (21 aminozuurbouwstenen) en de B-keten (30 aminozuurbouwstenen). Door middel van genetische manipulatie van DNA dat codeert voor het menselijk insuline hebben onderzoekers bij Lilly Research Laboratories de volgorde van de 28ste en 29ste bouwsteen van de B-keten kunnen omdraaien: aldus ontstond een DNA-molecule dat codeert voor lispro insuline. Wanneer dit veranderde DNA-molecule ingebracht wordt in een geschikte vector (E. coli), kan het genetisch veranderde eiwit voor farmaceutische toepassing worden bereid.

Veranderde farmaco-kinetische eigenschappen van lispro insuline

Insuline is een peptide dat bij relatief hoge concentraties zoals in de secretiegranulen van de pancreatische β -cellen of in een farmaceutisch bereide vorm vooral voorkomt als hexameren. In het geval van de subcutane inspuiting, zullen deze hexameren na injectie in het subcutane weefsel langzaam dissociëren tot monomeren, dit via de tussenfase van dimeren. Dergelijke dissociatie is nodig voor de opname van insuline in de bloedbaan, want de grotere dimeren passeren moeilijk door de wand van de capillairen. Bovendien hebben de in het onderhuids weefsel vrijgekomen monomeren de neiging om spontaan weer te reassociëren tot dimeren, een fenomeen dat de opname van subcutaan ingespoten insuline vertraagt. Door de positie van de aminozuurbouwen 28 en 29 van de B-keten onderling om te draaien, hebben de vrijgekomen monomeren van het lispro insuline minder de neiging om te reassociëren tot dimeren, hetgeen de resorptie vanuit de injectiesite in de bloedbaan versnelt. Hierdoor zijn de farmacokinetische parameters van lispro insuline, bepaald bij niet-diabetische personen, gewijzigd ten opzichte van RHI (tabel 1). Ten eerste liggen de bereikte maximale plasmaspiegels (C_{max}) twee maal hoger dan met RHI en wordt de piek-plasmaspiegel reeds na 42 minuten na injectie waargenomen, dit is één uur eerder dan de tijd van de bereikte maximale plasmaspiegel (T_{max}) met RHI. Vier uur na injectie is de plasma spiegel van lispro insuline weer nagenoeg genormaliseerd, daar waar de injectie van een gelijke dosis RHI nog in duidelijk gestegen concentratiewaarden resulteert. De totale oppervlakte onder de concentratietijd kromme (AUC) voor beide subcutaan toegediende insulines was echter identiek (tabel 1), hetgeen wijst op een gelijke biodisponibiliteit.

De hierboven getoonde verschillen resulteren in een snellere werking van het toegediende insuline op de glucoseopname in de weefsels dan met RHI. Een praktisch gevolg is dat het lispro insuline korter voor de maaltijd (15 minuten) kan worden toegediend dan het RHI (30-45 minuten) en dat het gevaar voor postprandiale hypoglycemie wordt verminderd. Deze situatie bootst beter dan het subcutaan ingespoten RHI de kinetiek na van de endogene insulinesecretie door de pancreas na een maaltijd, zoals deze bepaald werd in een 24-uur profiel van de plasma glucoseconcentratie en de plasma insulinespiegel bij niet-diabetische personen. Immers, ook in dit laatste geval zijn de bloed insulineconcentraties weer naar basaal teruggekeerd 4 uur na de maaltijd. Bovendien bleken de farmacokinetische parameters van subcutaan geïnjecteerde lispro insuline minder afhankelijk te zijn van de injectieplaats dan het geval is voor RHI. Gelijkaardige effecten op de farmacokinetiek werden gerapporteerd door vervanging van proline-28 in RHI door aspartaat-28: dit is de verandering in NovoRapid, een snelwerkend insuline-analoog van Novo. Geen direct vergelijkende studies tussen lispro insuline en NovoRapid werden tot dusverre uitgevoerd.

Besluit

Lispro insuline vertoont door zijn inversie van het natuurlijk aanwezige pro-28 met lys-29 op de B-keten een tragere associatie van monomeren tot dimeren, hetgeen ten opzichte van natuurlijk insuline een snellere resorptie van deze molecule veroorzaakt vanuit de subcutane injectiesite naar de bloedbaan. Deze farmacokinetische verandering gaat niet gepaard met een verandering in bindingsaffiniteit ten opzichte van de receptor. Het aldus verkregen snel werkende insuline-analoog lijkt een vooruitgang in de toepassing van een basaalbolus behandelingsschema bij type 1 diabetes.

Referenties:

1. Lancet 349 : 47-51, 1997
2. New Engl J Med 337 : 176-183, 1997.

Tabel 1 Farmacokinetische parameters van insuline vs lispro insuline na éénmalige s.c. injectie

Groep (N)	Dosis	Farmacokinetische parameters		
		C_{max} (pmol/l)	T_{max} (min)	AUC (nmol/.min)
RHI ¹ (10)	10	308 ± 132	101 ± 40	73 ± 12
Insuline lispro (10)	10	698 ± 227	42 ± 20	71 ± 15

1. Regular Human Insulin (= natuurlijk humaan insuline)

Nieuwe molecule

Peroraal actieve agonist van de insuline-receptor

De insuline-receptor is een $\alpha 2\beta 2$ -tetrameer: de α -subeenheden binden de insuline, wat de tyrosine kinase activiteit van de β -subeenheden stimuleert. Onderzoekers van Merck Sharp & Dohme hebben de humane insulinereceptor in CHO-cellen ("Chinese Hamster Ovary") tot expressie gebracht. Daarna screenen ze meer dan 50.000 mengsels van synthetische en natuurlijke producten op hun vermogen om deze receptor te activeren. Eén molecule bleek actief te zijn. Dit L-783.281 is geëxtraheerd uit een zwam die in de wouden rond Kinsjasa groeit (Pseudomassaria).

In concentraties van enkele μM stimuleert deze molecule, die een kanonstructuur bezit, de tyrosine kinase activiteit van de insulinereceptor en potentieert ze de werking van insuline. Het effect van deze molecule is specifiek voor de insuline-receptor en vloeit voort uit een rechtstreekse interactie met de β -subeenheden. L-783.281 is peroraal werkzaam. Haar orale toediening aan ob/ob muizen met een genetische insulineresistentie corrigeerde de hyperglycemie en verlaagde de hyperinsulinemie.

Referentie: Science 284 (1999) 886 en 974-977

Nieuwe geneesmiddelen in de pijplijn

Inhibitor van het proteïne kinase C ter voorkoming van diabetische retinopathie

Het LY-333531 is een selectieve inhibitor van het proteïne kinase C van type β . Er werd ontdekt dat de microvasculaire complicaties van diabetes verband houden met een verhoogde activiteit van het proteïne kinase C. Dit enzym reguleert de celactiviteit via een fosforylering van de serine- en threonineresidus van sommige proteïnen. Orale toediening van het LY 333531 aan ratten met diabetes verbeterde de glomerulaire filtratie en de doorbloeding van de retina. Een studie van fase Ib toont aan dat de inname van LY 333531 (16 mg/d gedurende 4 weken) de doorbloeding in de retina verbeterde bij diabetici van type 1 en 2 met een beginnende retinopathie. De doorbloedingstijd in de retina verkortte en het bloeddebiet nam toe (met ongeveer 70%). Momenteel zijn er clinical trials van fase III aan de gang.

Nieuwe toedieningswijzen voor insuline

Insuline in inhalatievorm

Enkele grote farmaceutische bedrijven en firma's die gespecialiseerd zijn in de afgifte van geneesmiddelen in inhalatievorm, werken op dit ogenblik samen aan diverse projecten. Zo hebben Inhale Therapeutics, Pfizer en Aventis de handen in elkaar geslagen. Dat is ook het geval met Aradigm en Novo en met Dura en Lilly. Studies van fase II geven aan dat een inhalatie net voor de maaltijd de glycemie even goed onder controle houdt als een subcutane inspuiting 30 minuten voor het eten. Bij diabetici van type 2, die met orale hypoglykemiërende farmaca slecht te reguleren zijn, bereikte men met de extra toediening van inhalatie-insuline mooie resultaten. Het HbA1c werd van 9,8 naar 7,5 % teruggebracht en de toediening van insuline-injecties kon vermeden worden. Inmiddels zijn er al studies van fase III opgezet en naar verwachting zal men deze nieuwe toedieningsvorm tussen 2001 en 2003 kunnen uitbrengen.

Oraal insuline

Verscheidene gespecialiseerde bedrijven ontwikkelden specifieke vormen: een mondspray (Oraline van Generex), aan een polymeer gebonden insuline (M2 van Protein Delivery), fijn gedispergeerde insuline in een vloeibaar vehiculum (Macrulin van Cortees), insuline dat door een biologische afbreekbaar systeem in de

vorm van nanopartikels wordt afgegeven (Elan),... Sommige van deze vormen bevinden zich in fase I van het onderzoek, voor andere is fase II al ingegaan.

Rosiglitazone en pioglitazone: nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes type 2

De thiazolidinedionen (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone,...) zijn een nieuwe klasse van geneesmiddelen voor diabetes. Ze werken in door binding met de zogenaamde PPAR γ receptor («peroxisome proliferatoractivated receptor-g»). Deze stoffen verminderen de hyperglycemie en de hyperinsulinemie, ze verlagen de plasmaspiegel van de triglyceriden, doen de glucoseproductie in de lever afnemen en verhogen haar uptake door de spieren. Deze werkingen uit zich in een verbetering van de insulinegevoeligheid die, in tegenstelling tot wat met de sulfonylureumderivaten gebeurt, niet met een hypoglycemie gepaard gaat. Een van deze stoffen, namelijk troglitazone, kwam al in 1997 in Amerika, Japan en Groot-Brittannië op de markt. Helaas liepen er tijdens de postmarketing bewaking verscheidene meldingen binnen van toxische hepatitis, waarvan sommige met een fatale afloop. Bijgevolg werd troglitazone niet op de andere Europese markten gelanceerd en werd het in het Verenigd Koninkrijk uit de markt genomen. Rosiglitazone behoort tot dezelfde familie. In de VS ontving ze in mei 99 van de FDA het groene licht voor de behandeling van diabetes type 2 in mono- of combinatietherapie. Haar invoering op de Europese markt is voorlopig opgeschort, omdat het Comité van Farmaceutische Specialistinnen haar doeltreffendheid in monotherapie onvoldoende gedocumenteerd vindt. Totnogtoe heeft rosiglitazone nog geen hepatotoxiciteit veroorzaakt. Andere bijwerkingen, zoals gewichtstoename en een stijging van de LDL-cholesterol, zijn een vingerwijzing dat waakzaamheid geboden is, al trad in de clinical trials nergens een significante stijging van de cardiovasculaire mortaliteit aan het licht. Pioglitazone is in de Verenigde Staten sinds augustus 1999 goedgekeurd en er loopt momenteel een registratieprocedure op Europees niveau.