

Diabetes type 1: hoopvolle ontwikkelingen ondanks hogere incidentie

J. Bosmans

Patient Care, september 2000, jaargang 23, nummer 8, pg. 23-24

Van september tot december geeft Patient Care in vier korte stukjes een overzicht van nieuwe ontwikkelingen uit de wereld van de diabetologie.

Het wetenschappelijk onderzoek naar diabetes mellitus spitst zich de laatste jaren vooral toe op type 2, de vorm die veruit de hoogste prevalentie kent. Toch is er ook inzake type 1 heel wat nieuws te melden.

Expresinformatie

Er zijn een aantal markers van de ziekte ontdekt, die in de toekomst tot nieuwe behandelingen zouden kunnen leiden. Voorlopig bieden insulines echter nog uitkomst. De nieuwere insulines of insulineanalogen benaderen beter het natuurlijke insulineprofiel.

De incidentie van deze ziekte is de laatste kwarteeuw verdubbeld. Ook manifesteert zij zich steeds vaker bij kinderen vóór de leeftijd van vijf jaar. Het is niet bekend wat hiervan de oorzaak is. Diabetes type 1 is een autoimmuunziekte maar de precieze etiologie blijft onduidelijk. De ziekte kent een sluipend begin, waarbij steeds meer bètacellen in de pancreas worden vernietigd. Symptomatisch wordt ze pas wanneer 80% van de bètacellen is verwoest. De eerste symptomen kunnen erg spectaculair zijn en ogenschijnlijk in verband staan met een betrekkelijk onschuldig fenomeen, zoals een banale virale infectie. Een dergelijke gebeurtenis fungeert echter hoogstens als trigger en heeft geen oorzakelijk verband met de ziekte.

Vroegtijdig optreden

Ten minste dertien genen zijn betrokken bij de erfelijke aanleg voor diabetes mellitus type 1. Dit is echter niet voldoende om het ontstaan van de ziekte te verklaren: bij identieke tweelingen bestaat slechts 35-55% concordantie. Recent onderzoek laat zien dat de interactie tussen het afweersysteem en de endocriene cellen op jonge leeftijd een bepalende rol kan hebben. Pre-, peri- en neonatale infecties kunnen bij het auto-immuunproces betrokken zijn, zonder dat vooralsnog duidelijk is hoe dit verloopt en wat er tegen kan worden ondernomen. Wel is het nu mogelijk om individuen 'die op weg zijn naar type 1 diabetes' op te sporen. Autoantistoffen tegen bekende pancreasantigenen kunnen worden aangetoond. Hoe meer van deze markers positief zijn, des te meer kans bestaat er om binnen enkele jaren diabetes te ontwikkelen. Er lopen op dit moment studies die nagaan of het zinvol is om vroegtijdig (dus vóór de eerste symptomen) een behandeling te starten.

Geleidelijk wordt duidelijk dat het succes van een behandeling grotendeels afhangt van het tijdstip in het ziekteverloop waarop deze wordt gestart. Mogelijk zouden (gedeeltelijk hypothetische) producten als immuunmodulators, bètacelremmers of combinaties met radicalenvangers, vitamines en dergelijke een restant insulineproductie kunnen opleveren. Tot hierover meer harde gegevens beschikbaar zijn, valt het meeste heil te verwachten van een nauwgezette behandeling met insuline.

Nieuwe insulines

De fysiologische insulinesecretie wordt gekenmerkt door lage basale insulinespiegels tussen de maaltijden en 's nachts, en door een scherpe stijging van de insulinespiegel bij elke maaltijd. De wens om de bloedglucosewaarden nauwkeurig te regelen, zonder hypoglycaemieën te veroorzaken, kan dan ook het best in vervulling gaan wanneer dit fysiologische insulineprofiel wordt benaderd.

Bij conventionele insulinetherapie zijn de basale insulinespiegels in het algemeen hoog, met als gevolg een kans op hypoglycaemie. De insulinepiek rond de maaltijd is dan weer laag, wat tot postprandiale hyperglycaemie kan leiden. Door de ontwikkeling van insulineanalogen met een ander farmacokinetisch

profiel poogt men het natuurlijke profiel beter te imiteren. Dit kan uiteraard niet met behulp van één soort insuline. Kortwerkende analogen worden gebruikt bij de maaltijd. Ze geven een snellere stijging van de insulinepiek dan humaan insuline. Ook houdt hun werking minder lang aan. Voorbeelden van deze analogen zijn het insuline lispro en het insuline aspart. Naast de kortwerkende analogen wordt er ook onderzoek gedaan naar langwerkende analogen. Deze zouden een langere werking moeten hebben dan het thans gebruikte NPH-insuline, om eenmaal daags injecteren mogelijk te maken. Dergelijke analogen zijn op dit moment slechts in studieverband te gebruiken.

Expresinformatie

De artificiële bètacel is een implanteerbaar systeem om de bloedglucose op peil te houden. Hoewel de mogelijkheden sterk zijn toegenomen, ontbreekt het nog aan een kleine, betrouwbare glucosesensor voor langdurig gebruik. Pancreastransplantatie is alleen verantwoord in bijzondere omstandigheden.

De artificiële bètacel

Het doel van de 'artificiële bètacel' of 'kunstmatige pancreas' is de overname door een implanteerbaar systeem van de bloedglucoseregeling. Een dergelijk systeem bestaat in principe uit drie onderdelen: een glucosesensor, een computer en een insulinetoedieningssysteem. Computers en toedieningssystemen zijn de laatste jaren dermate geminiaturiseerd dat een handige en lichte draagbare eenheid mogelijk is. De computer kan trouwens in de pompeenheid verwerkt worden.

Aandachtspunten blijven het vermijden van katheterblokkering, het opdrijven van de betrouwbaarheid van de pomp en het vermijden van infectie. Het ontbreekt echter vooral nog aan een kleine, betrouwbare glucosesensor voor langdurig gebruik. Twee soorten 'invasieve' sensoren kunnen worden onderscheiden: enzymatische en elektrokatalytische. Beide worden in het subcutane, intercellulaire compartiment geplaatst. De bloedbaan zelf is minder geschikt wegens de neerslag van fibrine en celmateriaal.

Een enzymatische sensor bestaat uit een naaldvormige elektrode waarop het enzyme glucoseoxidase is aangebracht. Bij de elektrokatalytische methode wordt de glucose direct geoxideerd aan een elektrode in platina. Beide principes kennen nadelen. De enzymatische sensor is moeilijk te ijken en heeft een beperkte levensduur (ongeveer drie dagen). De elektrokatalytische methode is weinig specifiek. Hetzelfde probleem bestaat met de 'niet-invasieve' sensor, die werkt op basis van de absorptie van bepaalde lichtgolflengten.

Op dit moment vinden in de VS. klinische trials plaats met enzymatische sensoren die aan continumeting van de glucoseconcentratie doen. Een volgende stap is het gebruik als alarmsysteem ter voorkoming van hypo- en hyperglycaemie. Indien deze benaderingen succesrijk zijn, kan de ontwikkeling van de artificiële bètacel niet lang meer op zich laten wachten.

Transplantatie

Een alternatief voor de toediening van insuline of het inplanten van een artificiële bètacel is de transplantatie van insulineproducerend weefsel. Er zijn twee mogelijkheden: de transplantatie van bètacellen of die van de pancreas als geheel. De toepassing van eilandjestransplantatie bij de mens verkeert nog in een beginfase en is tot nu toe weinig succesrijk.

Wél praktisch uitvoerbaar is de transplantatie van het hele orgaan. Naast de technische afhandeling en het tekort aan geschikte donoren stelt zich echter een ethisch probleem. In tegenstelling tot bijvoorbeeld lever- en nierinsufficiëntie is diabetes mellitus in principe met geneesmiddelen behandelbaar. Er is dus geen vitale indicatie, terwijl transplantatie hoe dan ook de belasting van levenslange immunosuppressie meebrengt.

De beslissing om een pancreas te transplanteren, wordt dan ook meestal genomen bij patiënten die een andere transplantatie nodig hebben, bijvoorbeeld van een nier. De resultaten van dergelijke ingrepen zijn inmiddels erg goed. De transplantaatoverleving van zowel pancreas als nier zijn nu na één en drie jaar meer dan 80%. In individuele centra kunnen deze getallen zelfs nog hoger liggen. Daarom wordt de laatste jaren steeds vaker overgegaan tot pancreastransplantatie alleen. Gezien de geringe beschikbaarheid van donoren en geschikte

ontvangers, zal de techniek niet gauw een logisch alternatief worden voor de conventionele behandeling.

Bronnen:

1. Aanstoot H.J. Type 1 diabetes in de 21ste eeuw: oude koeien uit de sloot... Presentatie op het EADV-symposium, 14 oktober 1999.
2. Holleman P. De logica van insuline-analogen Presentatie op het EADV-symposium, 14 oktober 1999.
3. Jaremkó J, Rorstad O. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(3):444. <http://www.diabetes.org/DiabetesCare/199803/pg444.htm>
4. N.N. Getting under the skin: implantable electrochemical glucose sensors are moving closer to commercialisation. *Analytical Chemistry News & Features* 1998; 594 A – 598 A. <http://pubs.acs.org/hotartcl/ac/98/sep/skin.html>
5. Ploeg R.J. Pancreastransplantatie in Nederland: een therapeutische optie! Presentatie op het EADV-symposium, 14 oktober 1999.
6. Van Ballegoie E. De draagbare glucosesensor. Presentatie op het EADV symposium, 14 oktober 1999.