

KLINISCHE BIJDRAGE

EFFECT VAN LISPRO-INSULINE OP BMI EN HbA_{1c} BIJ VROUWELIJKE ADOLESCENTEN MET DIABETES MELLITUS TYPE 1

M. JAMERS¹, R.P.A. ROOMAN^{1,2}, L. OP DE BEECK¹, M.V.L. DU CAJU¹

Inleiding

Het doel van de huidige insuliner therapie bij patiënten met diabetes mellitus type 1 is een zo optimaal mogelijke metabole controle. Zowel bij volwassenen als adolescenten bestaat er een rechtstreeks verband tussen de gemiddelde glykemie, gemeten door middel van het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}), en het voorkomen van diabetische complicaties zoals nefropathie, retinopathie en neuropathie (1, 2). Tijdens de adolescentie is de metabole controle doorgaans minder goed en is het HbA_{1c} gemiddeld 0,6% hoger dan bij prepuberale kinderen (3). Bovendien vertonen meisjes de neiging om dik te worden tijdens de puberteit (4).

Enkele jaren geleden kwam een nieuw ultrakortwerkend insuline-analoog lispro (Humalog[®], Eli Lilly) ter beschikking. Dit analogon kwam tot stand door het omwisselen van aminozuur 28 (proline) en aminozuur 29 (lysine) in de B-keten van het insulinemolecule. Door deze structuurverandering hebben de insulinemoleculen minder de neiging om hexameren te vormen, en migreert het molecule sneller vanuit het onderhuids bindweefsel tot in de bloedbaan. Lispro werkt dus sneller (na 15 minuten) dan de klassieke kortwerkende insulinepreparaten (na 30 à 45 minuten) en bereikt een hogere piekconcentratie. Tevens is het ook sneller uitgewerkt (3 à 4 uur in plaats van 6 à 8 uur) (5). Door dit farmacokinetisch profiel wordt de glykemiepiek na de maaltijden verminderd. Anderzijds vermindert de korte

Samenvatting

Bij 13 diabetische meisjes tussen 11 en 17 jaar werd de evolutie nagegaan van het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}) en de body-mass index (BMI) na overschakeling van een bestaand kortwerkend insuline naar een nieuw ultrakortwerkend lispro-insuline (Humalog[®]).

Na een follow-upperiode van gemiddeld 6 maanden waren de HbA_{1c}- en de BMI-waarden niet beduidend veranderd. Het mediane HbA_{1c}-percentage steeg van 8,1 naar 8,3 terwijl de mediaanwaarde voor BMI-standaarddeviatiescore van +1,1 naar +0,9 daalde.

Op korte termijn blijkt lispro als enig voordeel een duidelijke verbetering van de levenskwaliteit te geven.

werkingsduur de kans op hypoglykemieën tussen de maaltijden waardoor de tussenmaaltijden kunnen weggelaten worden.

We onderzochten daarom of het gebruik van lispro een gunstig effect heeft op het HbA_{1c} en de body-mass index (BMI) bij vrouwelijke adolescenten.

Patiënten en methoden

De onderzoekspopulatie bestond uit 13 meisjes met een leeftijd tussen 11 en 17 jaar en een diabetesduur tussen 9 maanden en 14 jaar 2 maanden. Ze werden behandeld met 4 subcutane injecties per dag volgens het basaal bolussysteem, d.w.z. een klassiek snelwerkend insuline vóór elke maaltijd en een langwerkend insulinepreparaat vóór het sla-

¹ Dienst Kindergeneeskunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen.

² Correspondentieadres: dr. R. Rooman, Dienst Kindergeneeskunde, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem; e-mail: Raoul.Rooman@uza.uia.ac.be.

pengeaan. De gemiddelde insulinedosis bedroeg 0,94 E/kg lichaamsgewicht per dag (spreiding: 0,50-1,25 E/kg/dag). Het snelwerkend insuline werd eenheid per eenheid vervangen door lispro-insuline. Bij enkele patiënten werd geopteerd om het klassiek snelwerkend insuline vóór het middagmaal te behouden. De dosis van het langwerkend insuline bleef ongewijzigd. Alle patiënten werden ingelicht over het werkingsprofiel van lispro. Er werd benadrukt dat de tussenmaaltijden weggelaten konden worden.

De BMI en het HbA_{1c} werden vergeleken vóór de omschakeling en na een gemiddelde follow-up van 6 maanden (spreiding: 3 maanden 19 dagen – 8 maanden 9 dagen). De BMI werd berekend door het gewicht in kilogram te delen door het kwadraat van de lengte in meters, en uitgedrukt als BMI-standaarddeviatiescores volgens Rolland-Cachera (6). Het HbA_{1c} werd bepaald met de HPLC-Variant-Biorad-methode (referentiewaarden: 4,8-6,0%).

De resultaten vóór en tijdens het lisprogebruik werden statistisch vergeleken door middel van de Wilcoxon-Signed-Ranks-test voor gepaarde waarden.

Resultaten

Figuur 1 toont de evolutie van het HbA_{1c}-gehalte na de overschakeling op lispro-insuline. Na 3 tot 9 maanden lisprogebruik bleek het HbA_{1c} nagenoeg onveranderd. De mediane HbA_{1c}-waarde steeg licht, doch niet significant, van 8,1% (spreiding: 7,1% tot 10,2%) naar 8,3% (spreiding: 7,1% tot 10,3%). De gewichtsevolutie van de 13 patiënten wordt weergegeven in figuur 2. Tijdens het lisprogebruik daalde de mediane BMI-SDS-waarde van +1,1 (spreiding: -1,1 tot +3,0) tot +0,9 (spreiding: -1,1 tot +3,0). Deze daling is echter niet significant ($p = 0,178$).

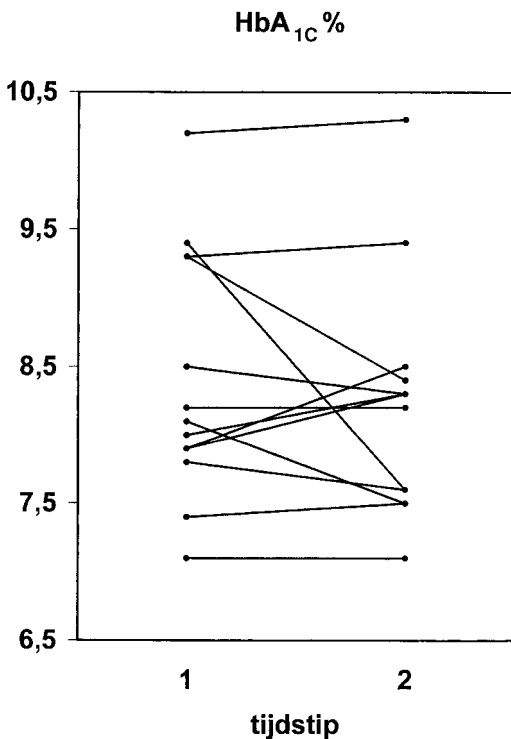


Fig. 1: Evolutie van het HbA_{1c} van de individuele patiënten tussen tijdstip 1 (begin van de studie) en tijdstip 2 (na 3 tot 9 maanden lisprogebruik).

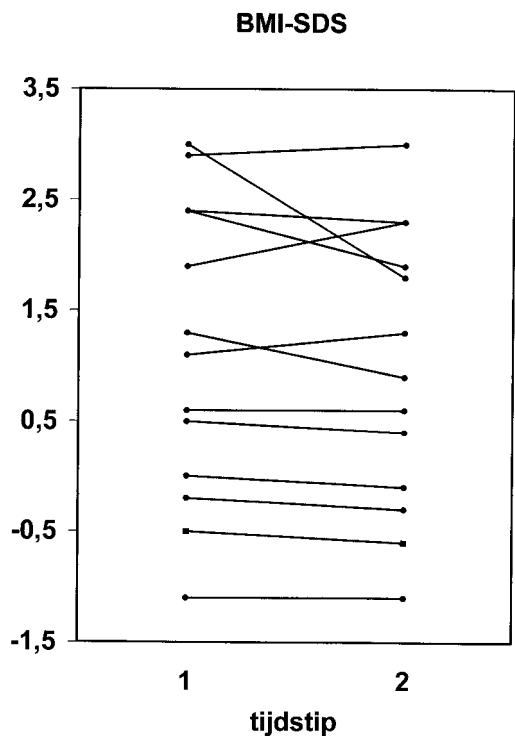


Fig. 2: Evolutie van de body-mass index (BMI) in standaarddeviatiescores voor de leeftijd tussen tijdstip 1 (begin van de studie) en tijdstip 2 (na 3 tot 9 maanden lisprogebruik).

Tabel 1 vat de individuele resultaten samen, zowel voor HbA_{1c} als BMI-SDS.

TABEL 1
Individuele resultaten voor HbA_{1c} en BMI-SDS

Patiënt	HbA _{1c}		BMI-SDS	
	Tijdstip 1	Tijdstip 2	Tijdstip 1	Tijdstip 2
1	8	8,3	2,9	3
2	8,2	8,2	2,4	1,9
3	7,9	8,3	0,5	0,4
4	8,1	7,5	2,4	2,3
5	7,4	7,5	-0,2	-0,3
6	7,8	7,6	1,3	0,9
7	9,3	8,4	0	-0,1
8	8,5	8,3	1,9	2,3
9	7,1	7,1	-1,1	-1,1
10	9,3	9,4	-0,5	-0,6
11	7,9	8,5	1,1	1,3
12	9,4	7,6	3	1,8
13	10,2	10,3	0,6	0,6

HbA_{1c}: geglycosyleerd hemoglobine; BMI-SDS: body-mass index in standaarddeviatiescores.

Discussie

De hypothese bij aanvang van de studie was dat het specifieke werkingsprofiel van het nieuwe kortwerkend lispro-insuline een gunstig effect zou hebben, zowel op het HbA_{1c} als op de gewichtsevolutie. De snellere absorptie zorgt voor een minder uitgesproken postprandiale glykemiestijging, wat een daling van het HbA_{1c} tot gevolg zou moeten hebben. Door de kortere werkingsduur treden er minder hypoglykemieën op 3 tot 5 uur na de maaltijd en kunnen de tussenmaaltijden verminderd of zelfs weggelaten worden. Op termijn zou dit een gunstig effect moeten hebben op de gewichtsevolutie.

De resultaten van deze studie met een beperkt aantal proefpersonen wijzen uit dat het HbA_{1c} echter zeer lichtjes stijgt, terwijl de BMI-SDS in lichte mate daalt, zij het dat de veranderingen van beide parameters niet statistisch significant zijn.

Het effect van lispro op HbA_{1c} bij volwassenen met diabetes mellitus type 1 varieerde van geen effect (7, 8) tot een kleine, niet statistisch significante daling (9-13). Onze resultaten bij adolescente meisjes komen hiermee overeen.

Het uitblijven van een daling van het geglycosyleerd hemoglobine kan verklaard

worden door het feit dat een deel van de patiënten in de onderzoekspopulatie bij aanvang van de studie reeds zeer aanvaardbare HbA_{1c}-waarden hadden en deze bijgevolg nog moeilijk spectaculair konden dalen.

Verder treedt er door de korte werkingsduur van lispro-insuline 3 tot 4 uur na de maaltijd opnieuw een stijging van de glykemie op, te wijten aan een insulinetekort. Deze laatpostprandiale hyperglykemie is vooral te verwachten in de namiddag, vlak vóór het avondeten (14, 15). Hetzelfde fenomeen treedt op in de vroege nacht, op het ogenblik dat lispro-insuline niet meer in therapeutische concentratie aanwezig is in het plasma en het langwerkend insulinepreparaat nog geen therapeutische spiegel heeft bereikt. Ook deze glykemiepiek vroeg in de nacht beïnvloedt het HbA_{1c} ongunstig (16).

Deze factor van relatief insulinetekort in de laatpostprandiale fase ligt waarschijnlijk aan de basis van het falen van een verbeterde algemene glykemiecontrole. In recente publicaties wordt daarom aanbevolen de langwerkende vorm van insuline te verhogen en de toediening ervan te splitsen in een kleine ochtenddosering en een injectie vóór het slapengaan (10-13, 17-19).

De daling van het lichaamsgewicht in deze studie lijkt gering maar is zeker niet onbelangrijk. Meisjes met diabetes nemen immers snel toe in gewicht tijdens hun adolescentie (4) en kunnen zeer moeilijk gewicht verliezen. Dit fenomeen wordt toegeschreven aan de hoge insulinedosis die nodig is om hun relatieve insulineresistentie te overwinnen. Een geringe daling van het gewicht in deze levensfase mag dan ook als een succes beschouwd worden.

Ten slotte meldden de patiënten spontaan positieve subjectieve ervaringen bij het gebruik van lispro. Zeven van de dertien meisjes voelden zich algemeen beter met deze nieuwe therapie.

Vooral in de voormiddag was het verschil opmerkelijk. Adolescenten hebben immers 's morgens hoge bloedsuikers door de hoge nachtelijke groeihormoonsecretie. Naast de pieken van de groeihormoonsecretie, verantwoordelijk voor het dawn-fenomeen, speelt de verhoogde cortisolproductie ook een belangrijke rol in het optreden van hoge ochtendglykemiewaarden.

De glykemiepiek na het ontbijt komt hier nog bovenop. Door de snellere absorptie van lispro-insuline is deze postprandiale piek minder

hoog en de daling achteraf minder steil (10, 19-22). De patiënten voelden zich dan ook minder lusteloos in de voormiddag.

Een andere factor die bijdraagt tot een betere levenskwaliteit, is de vermindering van de frequentie van laatpostprandiale hypoglykemie (11, 12, 20-22).

Ook het weglaten van de tussenmaaltijden leverde positieve reacties op. Het gewicht is immers vaak een grote bekommernis bij meisjes in de puberteit.

Een bijkomende reden voor het subjectief beter voelen van de patiënten is ongetwijfeld de

grotere vrijheid in de keuze van het tijdstip van de maaltijd. In tegenstelling tot een klassiek kortwerkend insuline waar de injectie een half uur vóór de maaltijd moet worden toegediend, vervalt dit euvel bij het nieuwe kortwerkend insulineanalogon. Vooral voor schoolgaande jeugd biedt dit een praktisch voordeel. Tenslotte speelt het gevoel „iets nieuws te kunnen proberen” mee in hun beoordeling.

Langetermijnstudies dienen echter uit te wijzen of naast de levenskwaliteit ook de biologische parameters door het gebruik van dit analogon kunnen verbeterd worden.

LITERATUUR

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
2. CERIELLO A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-193.
3. MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type I diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Diabet Med* 1998; 15: 752-759.
4. DU CAJU MV, ROOMAN RP, OP DE BEECK L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. *Pediatr Res* 1995; 38: 607-611.
5. HOWEY DC, BOWSER RR, BRUNELLE RL, WOODWORTH JR [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
6. ROLLAND-CACHERA MF. Body composition during adolescence: methods, limitations and determinants. *Horm Res* 1993; 39 Suppl 3: 25-40.
7. GARG SK, CARMAN JA, BRADY KC, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: 47-52.
8. BOLLI GB. Rapid-acting insulin analogues. *Curr Opin Endocrinol Diab* 1997; 4: 277-281.
9. BERGER M, HEINEMANN L. Are presently available insulin analogues clinically beneficial? *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2: S91-S96.
10. TORLONE E, PAMPANELLI S, LALLI C, et al. Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28), Pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 945-952.
11. ANDERSON JH JR, BRUNELLE RL, KOIVISTO VA, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDMM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 1997; 46: 265-270.
12. RÖNNEMAA T, VIKARI J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabet Med* 1998; 15: 601-607.
13. EBELING P, JANSSON PA, SMITH U, LALLI C, BOLLI GB, KOIVISTO VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. *Diabetes Care* 1997; 20: 1287-1289.
14. JACOBS MA, KEULEN ET, KANC K, et al. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM Patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. *Diabetes Care* 1997; 20: 1279-1286.
15. HOLLEMAN F, SCHMITT H, ROTTIERS R, et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1827-1832.
16. MOHN A, MATYKA KA, HARRIS DA, ROSS KM, EDGE JA, DUNGER DB. Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescence. Differences in free insulin and glucose levels overnight. *Diabetes Care* 1999; 22: 27-32.
17. BURGE MR, WATERS DL, HOLCOMBE JH, SCHADE DS. Prolonged efficacy of short acting insulin Lispro in combination with human ultralente in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 920-924.
18. AHMED AB, MALLIAS J, HOME PD. Optimization of evening insulin dose in patients using the short-acting insulin analog lispro. *Diabetes Care* 1998; 21: 1162-1166.
19. DEL SINDACO P, CIOFETTA M, LALLI C, et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. *Diabet Med* 1998; 15: 592-600.
20. PFÜTZNER A, KUSTNER E, FORST T, et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 25-30.
21. HOLLEMAN F, HOEKSTRA JB. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997; 337: 176-183.
22. HOWEY DC, BOWSER RR, BRUNELLE RL, et al. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin: effect of injection time on postprandial glycemia. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 459-469.