

Innovatie om de gevolgen van een epidemie van diabetes tegen te gaan

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we kijken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) lijden momenteel 422 miljoen mensen aan diabetes. In 1980 waren dat er 108 miljoen. Met de viervoudiging van het aantal patiënten en de constante progressie van de ziekte, ook bij jongeren, groeit diabetes stilaan uit tot een echte epidemie. In België gaat het om 5 tot 10% van de bevolking (tussen 500.000 en 1.000.000 personen!) en het aantal patiënten neemt toe. Om deze chronische ziekte onder controle te houden, gebruiken specialisten maatregelen op het vlak van levensstijl en voeding, maar ook innovatieve insulines, nieuwe medische hulpmiddelen zoals glucometers en insulinepompen, en een uitgebreid arsenaal van antidiabetica, waaronder tegenwoordig ook biologische geneesmiddelen. Een epidemie ligt op de loer. Er wordt dan ook veel onderzoek gedaan om nieuwe geneesmiddelen en intelligente insulines te ontwikkelen of zelfs kunstmatige bètacellen te creëren. De hoop is dat we diabetes type 1 binnenkort zelfs kunnen genezen.

Er bestaan verschillende vormen van diabetes, waarvan de oorsprong en de oorzaken verschillen. Diabetes type 2 is de frequentste vorm en komt voor bij ongeveer 90% van de patiënten. “Deze vorm is bij ons enorm toegenomen”, legt prof. Chantal Mathieu (UZ Leuven, hoofd van de afdeling Klinische Endocrinologie), uit. “Ook in de Verenigde Staten, Azië, Afrika en Zuid-Amerika is dit het geval omdat in deze gebieden een genetische aanleg heerst die mensen gevoeliger maakt voor overgewicht.

Diabetes type 2 houdt verband met levensstijl, veroudering, een zittend bestaan en een gebrek aan lichaamsbeweging, overgewicht en obesitas. De prevalentie van diabetes type 2 diabetes neemt toe met de leeftijd, hoewel we ook een toename van het aantal gevallen bij adolescenten vaststellen. Concreet wordt de ziekte gekenmerkt door chronische hyperglykemie of een te hoge suikerspiegel (glucosespiegel) in het bloed. Geleidelijk aan verliest het lichaam zijn vermogen om de glykemie te regelen. Normaal gebeurt de glykemiecontrole via insuline, een hormoon dat door de pancreas wordt afgescheiden. Dankzij insuline kan glucose – een brandstof die onontbeerlijk is voor het organisme – binnendringen in de cellen, in het bijzonder in de doelweefsels, zoals de spieren en de lever. Als het lichaam onvoldoende insuline aanmaakt of als de insuline haar werk niet langer naar behoren kan doen omdat de cellen er ongevoeliger voor worden, stapelt de glucose zich op in het bloed. Die opstapeling geeft aanleiding tot hyperglykemie en die kan op haar beurt ernstige complicaties veroorzaken ter hoogte van de ogen, nieren, zenuwen, het hart en de bloedvaten.

Diabetes type 1 – een vorm die iets meer dan 5% van de gevallen van diabetes vertegenwoordigt – is de op één na meest voorkomende vorm van diabetes. De etiologie van deze vorm is volledig verschillend van die van diabetes type 2. Diabetes type 1 is een auto-immuunziekte die meestal verschijnt in de kindertijd, tijdens de adolescentie of tijdens de jongvolwassenheid. De oorzaak ervan is nog steeds niet bekend. Diabetes type 1 is dus genetisch bepaald en hangt minder af van de levensstijl van de patiënten. Het immuunsysteem keert zich tegen het eigen lichaam en de lymfocytten vernietigen de cellen die insuline produceren. Het gaat om de bètacellen die zich bevinden in de eilandjes van Langerhans in de pancreas.

Naast diabetes type 1 en type 2 bestaan er nog andere vormen van diabetes, bijvoorbeeld bij personen die een pancreasprobleem hebben, bij patiënten met mucoviscidose of bij zwangere vrouwen. Deze vormen zijn echter minder frequent en houden verband met een andere aandoening.”

De behandeling van diabetes: van insuline tot biologische geneesmiddelen

Diabetes is een chronische aandoening. De behandeling ervan berust in de eerste plaats op regelmatige lichaamsbeweging, gewichtscontrole en maatregelen op het vlak van levensstijl en voeding. Die uiteenlopende maatregelen zijn zeker noodzakelijk, maar ook belastend en vaak moeilijk langdurig toe te passen.

“Op het vlak van geneesmiddelen hebben ‘de middeleeuwen’ van diabetes geduurd tot 1922. In dat

Diabetes in cijfers

- **422 miljoen** patiënten over de hele wereld
- **5 tot 10%** van de Belgische bevolking
- D.w.z. ongeveer **600.000** Belgen, van wie **1/3 niet ge-diagnosticeerd**

jaar isoleerden en zuiverden Frederick Banting en Charles Best pancreassecreties ('insuline') om ze te kunnen toedienen aan Leonard Thompson, een jongen van veertien jaar die op het punt stond te sterven. Ze stelden onmiddellijk de heilzame effecten ervan vast op de glykemie en de symptomen.

De verdere ontwikkeling van insuline betekende een echte revolutie in de behandeling van diabetes type 1. Deze stof redde de patiënten van een gewisse en pijnlijke dood, die doorgaans optrad binnen twee of drie jaar nadat de ziekte was opgedoken. Om de omvang van deze doorbraak te kunnen inschatten, moeten we erop wijzen dat specialisten bij diabetici type 1 geen andere keuze hebben dan alle functies van de bètacellen over te nemen, d.w.z. de glykemie meten en insuline toedienen.

In de jaren dertig en veertig van de vorige eeuw ontwikkelde men de eerste geneesmiddelen voor diabetici type 2. De bedoeling van deze medicijnen is de bètacellen te stimuleren om meer insuline aan te maken, of om de doelweefsels (vooral de lever en de spieren) gevoeliger te maken voor insuline.

Geleidelijk aan verschenen moleculen zoals de bloedsuikerverlagende sulfamiden, die de insulinesecretie stimuleren. Hun activiteit is afhankelijk van het resterende vermogen van de pancreas om dit hormoon af te scheiden. Een ander voorbeeld zijn de biguaniden, een therapeutische klasse waartoe metformine behoort. In tegenstelling tot sulfonylurea bevorderen de biguaniden de secretie van insuline niet. Wel versterken ze de effecten van insuline: door in te werken op de vetcellen, de

spiervezels en de levercellen (hepatocyten) maken ze de spieren en de lever gevoeliger voor insuline. Ook een andere groep geneesmiddelen (ontwikkeld tussen 1990 en 1995) verhoogt de gevoeligheid voor insuline: de thiazolidinedionen.

Dankzij de ontwikkelingen in het fundamentele onderzoek en een beter inzicht in de glucosesynthese in het organisme, ontwikkelden wetenschappers op het einde van de vorige eeuw geneesmiddelen die inwerken op een ander doelwit, meer specifiek het incretinesysteem. Incretines, waaronder GLP1, zijn hormonen die worden afgescheiden door de darmen en die de insulineproductie door de pancreas tijdens de maaltijden controleren. Ze spelen een rol in verschillende mechanismen. Zo geven ze aanleiding tot de vrijzetting van insuline als de suikerspiegel hoog is. Bovendien blokkeren ze de secretie van glucagon, een bloedsuikerverhogend hormoon dat wordt afgescheiden door de alfacellen van de pancreas, en vertragen ze de maaglediging. Specialisten gebruiken deze incretines door GLP1 (GLP1-agonisten) direct te injecteren of door de afbraak ervan te remmen (DPP-IV-remmers). Het voordeel van DPP-IV-remmers en GLP1-agonisten is dat ze de insulineproductie alleen stimuleren als de bloedsuikerspiegel hoog is. Dat verkleint ook het risico op hypoglykemie en de bijbehorende symptomen. Uit tal van studies is reeds gebleken dat DPP-IV-remmers veilig zijn op cardiovasculair vlak. Door de maaglediging te vertragen, verminderen GLP1-agonisten bovendien de eetlust en versterken ze het gevoel van verzadiging. Een niet te verwaarlozen troef met het oog op gewichtscontrole.

De behandeling van diabetes is er ook op vooruitgegaan dankzij de komst van biologische geneesmiddelen, en meer specifiek de ontwikkeling van natriumglucose cotransporter type 2-inhibitoren (SGLT2). Deze zeer recente therapeutische klasse is gericht op SGLT2, een proteïne die een rol speelt in de reabsorptie van glucose door de nieren. De inhibitie daarvan moet de eliminatie van glucose via de urine verhogen en zo de bloedsuikerspiegel verlagen. Zoals is gebleken uit een recente studie, hebben deze geneesmiddelen een spectaculair effect. Zo verlagen ze de glykemie, de bloeddruk en het gewicht en verbeteren ze de cardiovasculaire prognose bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. Een van de moeilijkheden bij de behandeling van diabetes type 2 zit vevat in het feit dat men de glykemie, de lipiden en de bloeddruk strikt onder controle moet houden om ernstige complicaties te vermijden. Denk maar aan oogaandoeningen, cerebro- en cardiovasculaire accidenten of amputatie van de onderste ledematen.”

Van nieuwe insulines tot de artificiële pancreas

Door de etiologie en de auto-immunologische oorsprong van diabetes type 1, moeten bij behandeling van de ziekte de functies vervangen worden die de bètacellen normaal voor hun rekening nemen. Ze berust dus voornamelijk op de meting van de glykemie en de toediening van insuline. Ook in dit domein is aanzienlijke vooruitgang geboekt. “De insulines die worden toegediend aan diabetici type 1, maar ook aan diabetici type 2 die insuline-resistent zijn geworden, zijn sterk geëvolueerd. De eerste insulines kwamen van gezuiverde insuline

van runderen en varkens die vervolgens bruikbaar werden gemaakt voor mensen. De vooruitgang in de moleculaire biologie en genetic engineering hebben het mogelijk gemaakt synthetische insulines te ontwikkelen. In de jaren negentig van de vorige eeuw volgden insulineanalogen, die een beter glykemieprofiel en een betere stabiliteit bieden.

Naast deze opmerkelijke ontwikkelingen hebben wetenschappers en onderzoekers ook insulinepompen ontworpen (kleine pompen met een variabel debiet die continu insuline afleveren) en glucometers waarmee de patiënten zelf hun bloedsuikerspiegel kunnen meten en de insulinedosis kunnen aanpassen. Deze zorgden voor een echte revolutie in de behandeling van diabetes type 1. En de vooruitgang gaat verder met de komst van de flash-sensoren, onderhuidse miniatuursystemen die de glykemie vrijwel continu meten.”

De ontwikkelingen hebben de behandeling en het zelfmanagement van diabetes al sterk verbeterd. *“Het onderzoek gaat echter door, in verschillende domeinen. We werken bijvoorbeeld hard aan een*

intelligente (smart) insuline die onderhuids kan worden geïnjecteerd en die op basis van de glykemie werkt. Deze insuline wordt dan geactiveerd en gedeactiveerd naargelang de glucoseconcentraties in het bloed. In dezelfde context proberen onderzoekers een insuline te ontwikkelen voor orale toediening. Die zou uiteraard een aanzienlijke impact hebben op de behandeling en de levenskwaliteit van de patiënten. Tot slot verhogen uitzonderlijke technische en wetenschappelijke evoluties in het domein van de stamcellen, de hoop op de genezing van diabetes type 1 dankzij de transplantatie van eilandjes of de creatie van een kunstmatige pancreas. Het gaat hier dus eigenlijk om de ontwikkeling van artificiële bètacellen.”

* Wij danken prof. Chantal Mathieu, hoofd van de afdeling Klinische Endocrinologie van het UZ Leuven, voor haar medewerking.