

## Orale middelen, een historisch overzicht

Tot 1860 werd aderlaten als uiterst zinvol beschouwd als remedie voor glucosurie. Toen vond de Franse arts A. Bouchard andere middelen die bij de behandeling van glucosurie goede resultaten gaven: opium, kaliumbromide en arsenicum. Deze werden tot de uitvinding van insuline in 1912 door Banting en Best, frequent ingezet, maar waren helaas niet al te werkzaam. In 1926 werd het eerste biguanide, Synthalin, uitgevonden, gevolgd door het eerste sulfonylureum preparaat Carbutimide in 1942. Vervolgens in 1968 Tolbutamide en een tweede biguanide, Phenformide, pas later Metformine. Insuline is dus bijna 100 jaar oud, de biguaniden 80 en de SU-preparaten bijna 70 jaar oud! Pas in het grote UKPDS onderzoek was er sprake van POEM's: *Patient Oriented Endpoints that Matter!* Hoewel we nu in meer verlichte tijden leven blijft een oud en leidend principe van iedere arts 'do no harm'

Jan Hein van Embden Andres / Berry van der Steen

---

## Retinopathie

In een celweek blijken menselijke *retina-pericyten* tot *apoptose* (geprogrammeerde celdood) gebracht te kunnen worden door sterk wisselende glucoseconcentraties in het medium. Apoptose op zich is niet slecht: we hebben de scheiding van onze vingers te danken aan de apoptose van interdigitale cellen. In de retina is die apoptose echter ongewenst. In de celweek blijken die veranderingen geheel ongedaan gemaakt te kunnen worden door Thiamine! Intrigerend te bedenken dat een dergelijke eenvoudige stof betrokken zou kunnen zijn bij het beloop van retinopathie. Verder blijkt bij mensen met DM 1 én 2 de telling van het aantal micro-aneurysmata een goede bijdrage te leveren aan de voorspelling van de kans op klinische progressie.

Fokke Meinsma

---

## Zoektocht naar nieuw middelen

De zoektocht naar nieuwe middelen gaat naarstig verder. De middelen die het incretinesysteem beïnvloeden en daarmee een betere en glucose-afhankelijke insuline-secretie bewerkstelligen, staan sterk in de belangstelling. Alle presentaties over deze middelen waren druk bezocht. Maar er is meer: Dapagliflozine is een remmer van de SGLT2 transporter in de proximale tubulus: deze transporter is verantwoordelijk voor 90% van de 180 gram glucose die dagelijks onze glomeruli passeert. Remming van deze transporter geeft verlies in de urine van 75 gram glucose per dag, en een HbA1c daling van 0,4% in vergelijking met placebo. Colesevelam is een galzuurbinder, die leidt tot een verhoging van de activiteit van één van de incretine-hormonen, het GLP-1. Hierdoor stijgt de insuline secretie en daalt het HbA1c met 0,6%.

In lever, pancreas en vetweefsel bevindt zich het 11- $\beta$ -HSD1 enzym, dat cortison omzet in cortisol. Remming van dit enzym veroorzaakt een soort lokaal hypocortisolisme en dus verhoogde insuline gevoeligheid. In kortdurend (12 weken) onderzoek wordt een verlaging van HbA1c van 0,4% bereikt, op basis van een gedaalde insulineresistentie. Dit lijkt een ingrijpend middel. Er is echter een ongestoorde stress respons doordat de bijnier compensatoir in activiteit toeneemt door ACTH stijging. Al met al een mechanisme dat nog uitvoerig onderzoek verdient voor dat van toepasbaarheid gesproken kan worden. Tenslotte de combinatie phentermine-topiramaat, een eetlustremmer en een anti-epilepticum (!): dit middel leidt tot een bescheiden daling van het gewicht en het HbA1c gehalte. Het mechanisme is onbekend.

Al met al blijft de wens bestaan om vooral de insulineresistentie te beïnvloeden > Maar deze wens is nog niet echt in vervulling gegaan...

Fokke Meinsma