
GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2260 AK Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2337

Jaargang 13, nr 1

19 januari 1979

GEZUIVERDE INSULINE

Ruim 25 jaar geleden werd ontdekt dat de toen verkrijgbare, reeds aan zuivering onderworpen, insulinepreparaten toch nog onzuiverheden bevatten die bij de bewerking van het pancreasweefsel werden mee-geëxtraheerd (zie ook Gebu 9 (1976) nr 22). Deze onzuiverheden die, zoals later bleek, bestonden uit pro-insuline en andere aan insuline verwante eiwitten, zouden aanleiding geven tot de ontwikkeling van insulinebindende eiwitten, de zogenoemde 'insuline-antilichamen' (immunoglobulinen) van het type IgG. Deze 'insuline-antilichamen' zouden tot gevolg hebben dat de dagelijks benodigde hoeveelheid insuline toeneemt; ook de bij diabetes vaak optredende vaataandoeningen worden wel met 'insuline-antilichamen' in verband gebracht. Voorts worden allergische reacties, waarbij onder meer antilichamen (immunoglobulinen) van het type IgE worden gevormd, aan onzuiverheden toegeschreven. Evenzo zouden deze onzuiverheden in het spel zijn bij het optreden van lipodystrofie op de injectieplaats.

Deze veronderstellingen hebben geleid tot de ontwikkeling van nog verder gezuiverde insulinepreparaten.

Deze gezuiverde insulinepreparaten worden bereid uit pancreasweefsel van varkens en runderen. Door middel van chromatografische technieken worden de eerder genoemde onzuiverheden nagenoeg geheel verwijderd. Op deze wijze worden de zogenoemde 'monocomponent' (MC) en de 'rare immunogenum' (RI) insulines verkregen. Er zijn preparaten met verschillende werkingsduur (zie tabel op blz. 4).

INSULINE-ANTILICHAMEN

Bij de toepassing van minder ver gezuiverde insulinepreparaten vindt vrijwel altijd vorming van insuline-antilichamen plaats. De belangrijkste oorzaak wordt gezocht in de genoemde onzuiverheden, maar er kunnen ook andere factoren in het geding zijn. Zo kan de moleculaire structuur van het dierlijke insuline, die niet geheel dezelfde is als die van het humane insuline, een rol spelen. Runderinsuline wijkt in dit opzicht sterker af van dat van de mens dan varkensinsuline: antilichamen ontstaan dan ook in sterkere mate bij het gebruik van runderinsuline dan bij dat van varkensinsuline.

Voorts zouden bij de toepassing van insulinesuspensies meer antilichamen worden gevormd dan met oplossingen van insuline. Ook zou het intermitterend toedienen van insuline een sterkere prikkel geven tot de ontwikkeling van antilichamen dan een continue behandeling.

BETEKENIS VAN DE INSULINE-ANTILICHAMEN

Regulering van de bloedsuikerspiegel
Het is nog niet opgehelderd of insuline-antilichamen inderdaad schadelijk zijn of dat ze misschien zelfs een nuttige functie kunnen hebben bij de regulering van de bloedsuikerspiegel. De binding van insuline aan de antilichamen is reversibel; het aldus gevormde complex functioneert wellicht als een depot waaruit langzaam insuline wordt afgegeven. De bloedsuikerspiegel zou dan aan minder sterke schommelingen onderhevig zijn. Of de aan antilicha-

men gebonden insuline inderdaad een doelmatig depot vormt is evenwel niet bewezen.

Wel zijn bij hoge antilichaamtiteren soms hoge doses insuline nodig ('insulineresistentie'); overigens is het verband tussen de hoogte van de antilichaamtiteren en de 'insulinebehoefte' niet duidelijk.

Vaataandoeningen

Insuline-antilichamen werden wel in verband gebracht met de bij diabetes vaak optredende vaataandoeningen met name bij nefropathie en retinopathie. Bij dieren bleken pro-insuline en intermediaire produkten zowel insuline antilichamen te vormen alsook afwijkingen aan de nierglomeruli te doen ontstaan. Evenwel treden vaatafwijkingen ook op bij diabetici die niet met insuline zijn behandeld en bij wie dan ook geen antilichamen tegen 'soortvreemd' insuline of tegen aan insuline verwante eiwitten hebben kunnen ontstaan.

GEZUIVERDE INSULINEPREPARATEN

Antilichamen

Bij patiënten die uitsluitend met de gezuiverde insulinepreparaten (MC en RI) werden behandeld bleken minder vaak en in geringere mate antilichamen te ontstaan dan bij patiënten die de minder ver gezuiverde preparaten gebruikten.

Na de overschakeling van minder ver gezuiverde op gezuiverde insulinepreparaten werd meestal een daling gevonden van de antilichaamtiteren. Deze gegevens hebben uitsluitend betrekking op de gezuiverde varkensinsuline; het staat nog niet vast of ze ook gelden voor gezuiverde runderinsuline of voor combinaties van gezuiverde runder- en varkensinsuline, die van meer recente datum zijn.

Benodigde insulinedosis

Na overschakeling op gezuiverde insuline dalen, zoals gezegd, meestal de antilichaamtiteren. Treedt hierbij hypoglykemie op dan is het nodig de dosis te verlagen. Zoals gezegd is er geen duidelijk verband tussen de hoogte van de antilichaamtiteren en de 'insulinebehoefte'; ook houdt de afname van de benodigde hoeveelheid insuline niet altijd gelijke tred met de daling van de antilichaamtiteren.

Men moet in aanmerking nemen dat de 'insulinebehoefte' ook kan afnemen bij overschakeling op andere, minder ver gezuiverde preparaten, in het bijzonder wanneer men overgaat van runder- op varkensinsuline.

Het is niet uitgesloten dat de gezuiverde insulinepreparaten een wat kortere werkingsduur hebben dan de overeenkomstige, minder ver gezuiverde preparaten. Dit zou kunnen samenhangen met de mogelijkheid dat met het afnemen van de antilichaamtiteren ook een deel van de depotfunctie van de aan antilichamen gebonden insuline wegvalt.

Insuline-allergie

Lokale allergische reacties, zoals roodheid, zwelling en jeuk op de injectieplaats, komen bij het gebruik van insuline soms voor. Bij de meeste patiënten treden deze reacties na een aantal weken niet meer op.

Algemene allergische reacties, zoals urticaria en Quincke's oedeem, komen ook voor.

De meeste reacties worden vermoedelijk veroorzaakt door de onzuiverheden; na het overschakelen op gezuiverde insuline treden de reacties meestal niet meer op. Incidenteel zijn allergische reacties ook bij de toepassing van gezuiverde preparaten voorgekomen.

Lipo-atrofie

Tijdens de behandeling met insuline kunnen nog andere lokale reacties optreden, te zamen aangeduid als lipodystrofie. Deze worden het vaakst gezien op plaatsen waar veelvuldig wordt gespoten. Het zijn niet alleen ontsierende afwijkingen, maar ze kunnen er ook de oorzaak van zijn dat ter plaatse de resorptie van insuline onregelmatig verloopt. De regulering van het bloedsuikergehalte kan daardoor worden bemoeilijkt. Een van deze afwijkingen is lipodystrofie, die gekenmerkt is door een scherp begrensde atrofie van het subcutane vet. Deze afwijkingen verdwijnen soms na verloop van tijd. Ze kunnen het gevolg zijn van een verkeerde wijze van inspuiten, maar het is mogelijk dat er ook immunologische factoren in het geding zijn. Ernstige lipodystrofie is bij de toepassing van gezuiverde insulinepreparaten tot nu toe in de literatuur niet vermeld. Bij overschakeling op gezuiverde insuline verdwijnt een reeds aanwezige li-

po-atrofie meestal geheel of groten-
deels, maar het is niet duidelijk of
dit te danken is aan de gezuiverde in-
sulinepreparaten of mede aan een ver-
beterde injectietechniek.

VOORZORGEN

Zoals gezegd treedt na overschakeling
op gezuiverde insuline soms hypoglyke-
mie op, vooral indien daarbij tevens
van runder- op varkensinsuline wordt
overgegaan. Hypoglykemie kan nog enige
tijd na de overschakeling optreden,
ook wanneer de dosis bij de overscha-
keling is verlaagd. De patiënt moet op
dit risico worden gewezen.

CONCLUSIE

Aan het gebruik van gezuiverde insuli-
nepreparaten lijken enkele voordelen
te zijn verbonden. Lokale en algemene
allergische verschijnselen komen bij
het gebruik van gezuiverde insuline-
preparaten minder vaak voor. Lipo-
atrofie neemt meestal af na de over-
schakeling op gezuiverde insuline.
Wat de voordelen zijn ten aanzien van
de verminderde produktie van insuline-
antilichamen en de daarmee mogelijk
samenhangende verbeterde regulering
van de bloedsuikerspiegel is nog niet
duidelijk.

TOEPASSING

Vele diabetespatiënten worden nog met
minder ver gezuiverde insulineprepara-
ten behandeld zonder hiervan noemens-
waardige bezwaren te ondervinden;
overschakeling op gezuiverde insuline
lijkt voor deze categorie niet nodig.
Gezuiverde insulinepreparaten verdie-
nen de voorkeur in de volgende situa-
ties:

- ernstige lokale en algemene aller-
gische verschijnselen tijdens het ge-
bruik van minder ver gezuiverde insu-
line;
- ernstige lipo-atrofie.

Op hypothetische gronden is de toepas-
sing van gezuiverde insulinepreparaten
aan te bevelen indien:

- dagelijks 200 E of meer insuline
moet worden gegeven, waarbij hoge anti-
lichaamtiters in het spel kunnen zijn;
met de overschakeling op gezuiverde
insuline wordt dan beoogd de antili-
chaamspiegel en daarmee de benodigde do-
sis insuline te verlagen. Wel dienen al-
lereerst eventuele oorzaken van deze
hoge benodigde dosis te worden opge-
spoord. Dit zijn onder meer bepaalde
ziekten, zoals de ziekte van Cushing,
het toedienen van farmaca zoals corti-
costeroiden, of het onvoldoende opvol-
gen van de dieetvoorschriften.
- insuline tijdelijk moet worden gege-
ven zoals bij operaties bij diabetici
die in normale omstandigheden met die-
et en/of orale bloedsuikerverlagende
stoffen worden behandeld.
- insuline tijdens de graviditeit is
geïndiceerd; dit wegens de mogelijk-
heid dat insuline-antilichamen de pla-
centa passeren en de foetus nadelig
beïnvloeden.
- insuline voor het eerst gegeven
wordt aan kinderen en jonge volwasse-
nen. De remissie die bij deze catego-
rie enige tijd na het begin van de be-
handeling soms wordt waargenomen kan
mogelijk worden verlengd door uitslui-
tend gebruik te maken van gezuiverde
insulinepreparaten.
- insuline intraveneus moet worden ge-
geven; bij toediening van stoffen
langs deze weg wordt altijd aan het
meest zuivere preparaat de voorkeur
gegeven.

Enkele overzichtsartikelen:

- Alberti, K.G.M.M. & M. Natrass *Diabetologia* 15 (1978) 77-80
Highly purified insulins.
- Fankhauser, S. *Schweiz. med. Wschr.* 99 (1969) 414-420
Neuere Aspekte der Insulintherapie.
- Lancet* I (1977) 128-129
High-purity insulins.
- Reitsma, W.D. *Ned. T. Geneesk.* 120 (1976) 760-762
Monocomponent-insuline.
- Tattersall, R. *Prescribers' Journal* 18 (1978) 8-13
Highly purified insulins.
- Teuscher, A. *Schweiz. med. Wschr.* 105 (1975) 485-494
Der Platz der 'Monokomponent'-Insuline in der Therapie des Diabetes mellitus.
- Yue, D.K. & J.R. Turtle *Diabetes* 26 (1977) 341-345
New forms of insulin and their use in the treatment of diabetes.

Een uitgebreide literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar

INSULINEPREPARATEN						
soort insuline	⊙	afleveringsvorm	diersoort	zuiverheid	pH	werking begin en duur
gewone insuline (oplossing)	Insuline Leo Neutraal	40 IE/ml 10 ml	varken	RI#	7,3	begin: 15-30 min. duur : 6-8 uur
	Insuline Novo Actrapid	40 IE/ml 10 ml	varken	MC*	7	
	Insulinum Organon Neerlandicum	20 IE/ml of 40 IE/ml 10 ml	rund		3	
		op aanvraag: 40 IE/ml 10 ml	varken		3	
protamine-zinkinsuline (neutrale susp. van kristallijne isuline, protamine en zink; pro- tamine in overmaat)	Protamine Zink Insuline Organon	40 IE/ml 10 ml op aanvraag: 40 IE/ml 10 ml	rund varken		7	begin: 4-6 uur duur : 24-36 uur
isofane insuline (neutrale susp. van verbinding kristallijne insuline + protamine, zonder overmaat aan protamine (isofaan))	Insuline Leo Retardol	40 IE/ml 10 ml	varken	RI*	7,3	begin: ± 1½ uur duur : 16-24 uur
	N.P.H.-Insulinum Organon	40 IE/ml 10 ml	rund		7,2	
aminochinuride-insuline (susp. van verbinding kristallijne insuline + aminochinuride)	Depot Insulin Hoechst	40 IE/ml 10 ml	rund		3 tot 3,5	begin: 1-2 uur duur : 12-16 uur
amorfe zinkinsuline (neutrale susp. van amorfe zinkinsuline)	Insuline Novo Semilente	40 IE/ml 10 ml	varken	MC*	7	begin: 1-2 uur duur : 12-16 uur
	Insulinum Organon Sub Tardum	40 IE/ml 10 ml	rund		7,2	
kristallijne zink- insuline (neutrale susp. van kris- tallijne zinkinsuline)	Insuline Novo Ultralente	40 IE/ml 10 ml	rund	MC*	7	begin: 4 uur duur : 30-36 uur
	Insulinum Organon Extra Tardum	40 IE/ml 10 ml	rund		7,2	
amorfe + kristallijne zinkinsuline (neutrale susp. van 30% amorfe + 70% kristal- lijne zinkinsuline)	Insuline Novo Lente	40 IE/ml 10 ml	varken (12 IE) rund (28 IE)	MC*	7	begin: 2-3 uur duur : ± 24 uur
	Insulinum Organon Tardum	40 IE/ml 10 ml	rund		7,2	
	Insuline Novo Monotard	40 IE/ml 10 ml	varken	MC*	7	
bifasische insuline (neutrale susp. van runderinsulinekristal- len in een oplossing van varkensinsuline)	Insuline Novo Rapitard	40 IE/ml 10 ml	rund (30 IE) varken (10 IE)	MC*	7	begin: ½-1 uur duur : 16-22 uur
isofane insuline + gewone insuline	Insuline Leo Mixtard	40 IE/ml 10 ml (28 IE Leo Re- tardol + 12 IE Leo Neutraal)	varken	RI#	7,3	begin: ½-1 uur duur : 12-24 uur

* MC = 'Monocomponent'
RI = 'Rare Immunogenum'

Gebu©16'79

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Dr. E. van der Does, Rotterdam
Dr. O.M.J. Driessen, Leiden
Dr. A.J. Dunning, Amsterdam

S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. I.Ph.L. Koperberg, Utrecht
Dr. H. Mattie, Leiden

Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, Dr. A.J. Dunning,
Prof. Dr. T. Huizinga, Dr. I.Ph.L. Koperberg, Mw H.H. Kortland-Brinkman

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen
Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne