

MEDICATIE BIJ BEHANDELING VAN DIABETES BETER BEGRIJPEN.

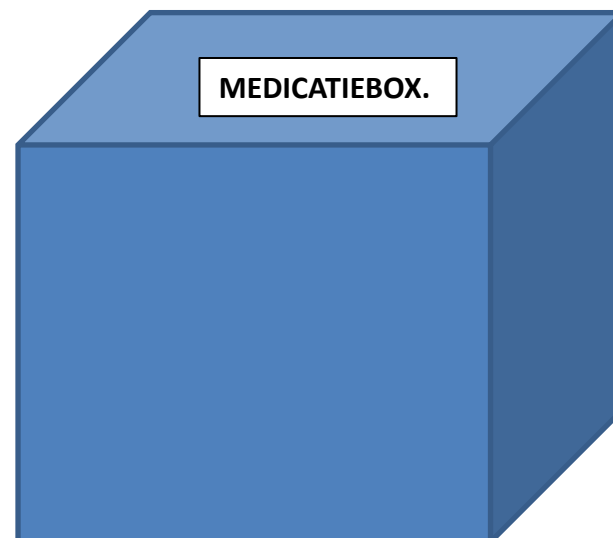
WAAR KAN MEDICATIE INGRIJPEN BIJ DE **VERWERKING VAN GLUCOSE?**

WAAROM ZOVEEL MEDICATIE NAAST DIABETES BEHANDELING?

NIEUWE MEDICATIE.... EEN AANWINST, MEER COMFORT?



NAARMATE WE DE MEDICATIE BESPREKEN VULLEN WE DE MEDICATIEBOX AAN.

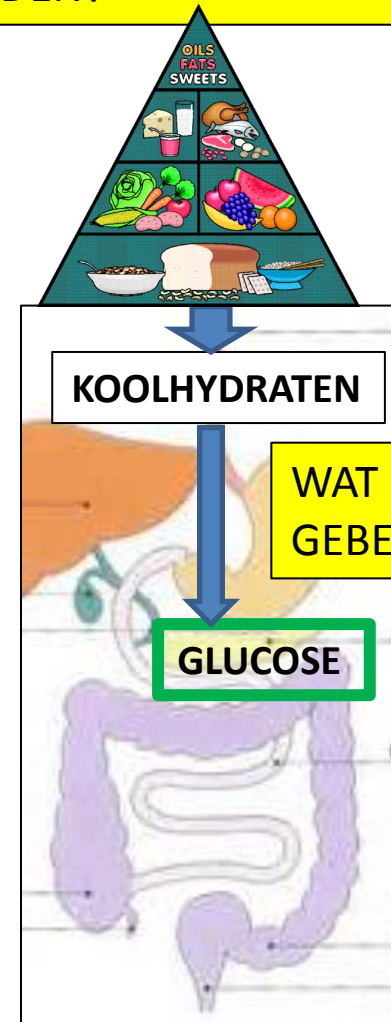


NIEUW PROJECT DIABETES LIGA MIDDEN LIMBURG:

“ DIABETES IN MENSENTAAL”



HOE WEET HET LICHAAM DAT ER GLUCOSE
MOET VERWERKT WORDEN?



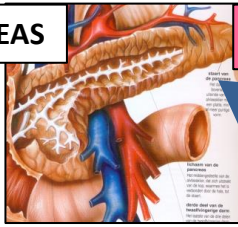
DOOR WIE?

WAT MOET ER
GEBEUREN?

WAAR?

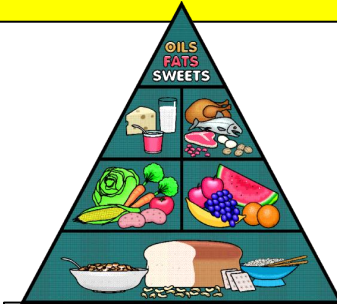


PANCREAS



"SENSOR"

HOE WEEET HET LICHAAM DAT ER GLUCOSE MOET VERWERKT WORDEN?



KOOLHYDRATEN

WAT MOET ER GEBEUREN?

GLUCOSE

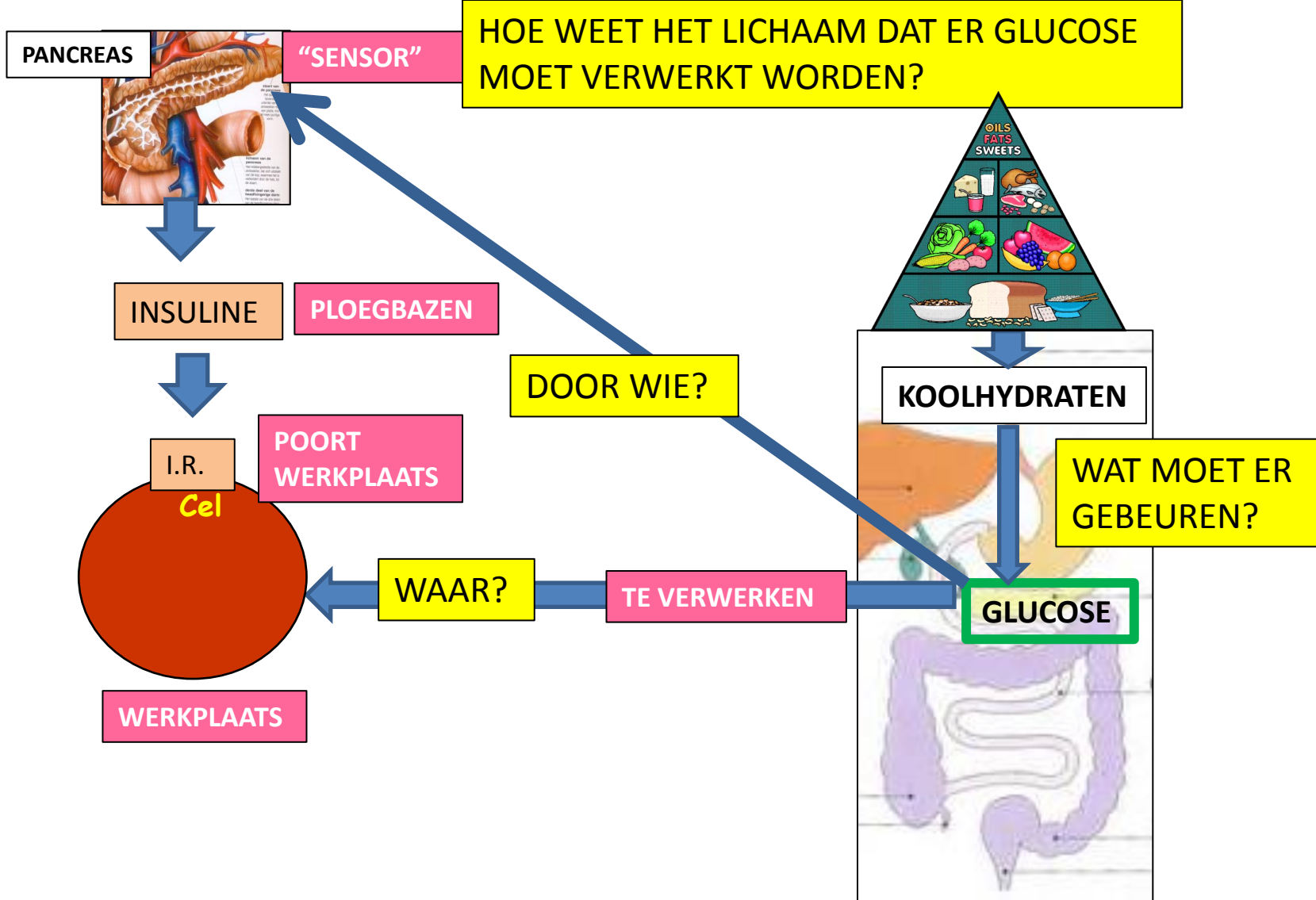
WAAR?

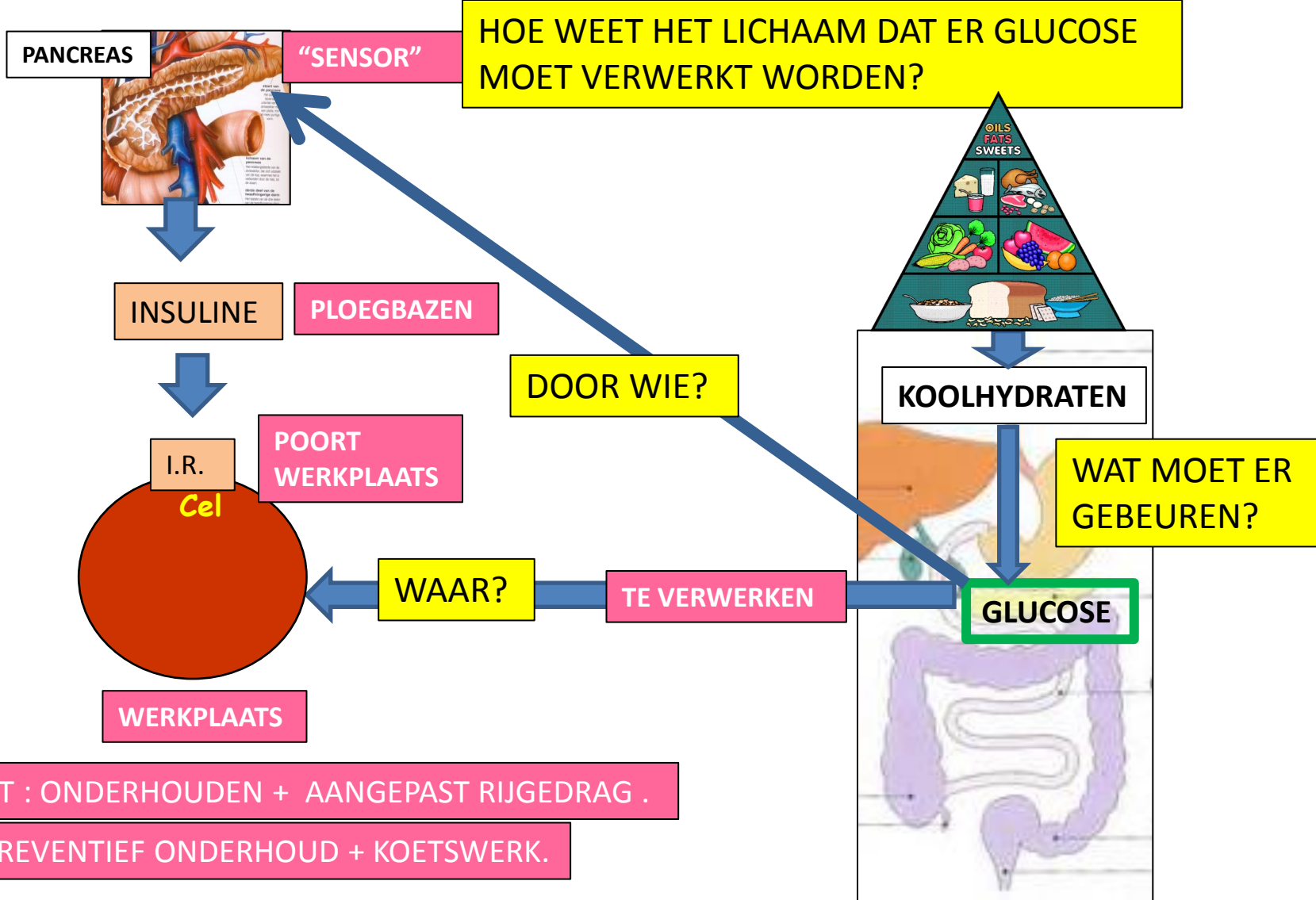
TE VERWERKEN

Cel

WERKPLAATS







WEGENNET : ONDERHOUDEN + AANGEPAST RIJGEDRAG .

WAGEN: PREVENTIEF ONDERHOUD + KOETSWERK.

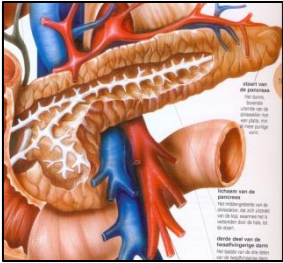
TYPE-1: GEEN PLOEGBAZEN MEER.

TYPE-2: MINDER PLOEGBAZEN
POORTEN WERKPLAATSEN GAAN MOEILIJ OPEN.





WELKE CELLEN ZIJN VAN BELANG ALS “WERKPLAATS”?

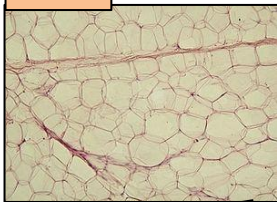


PANCREAS

HIER SPEELT INSULINE EEN ROL IN DE OPSLAG OF ENERGIEAANBRENG VAN GLUCOSE.

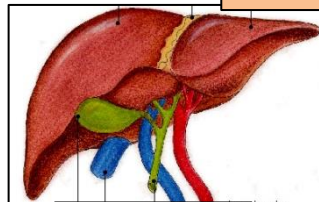
INSULINE

I.R.



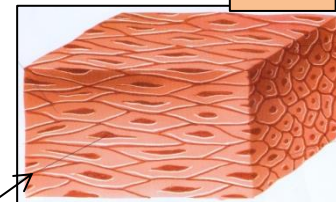
VETWEEFSEL

I.R.



LEVER

I.R.

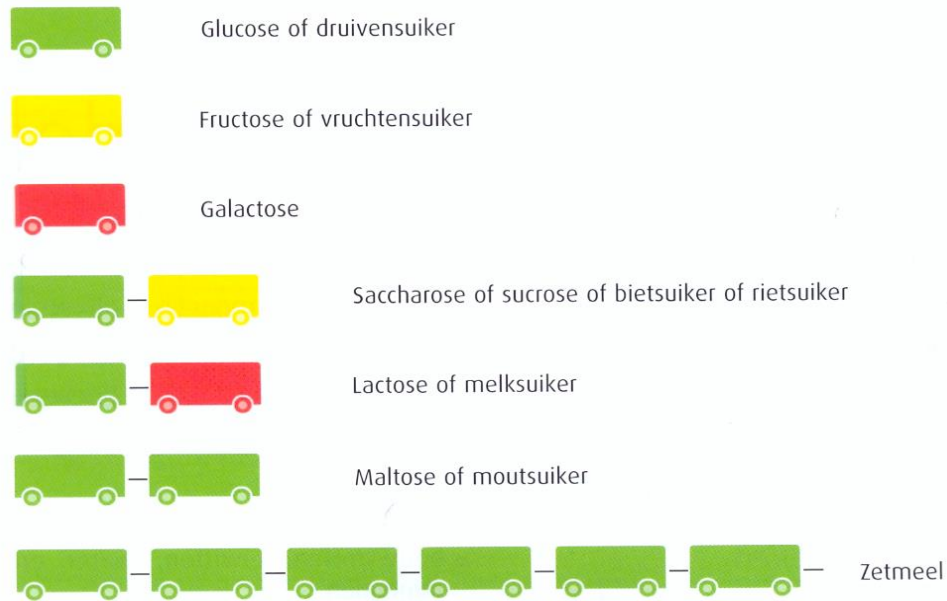


SPIERCELLEN

GLUCOSE VOEDING



Figuur 1. Schematische voorstelling van koolhydraten



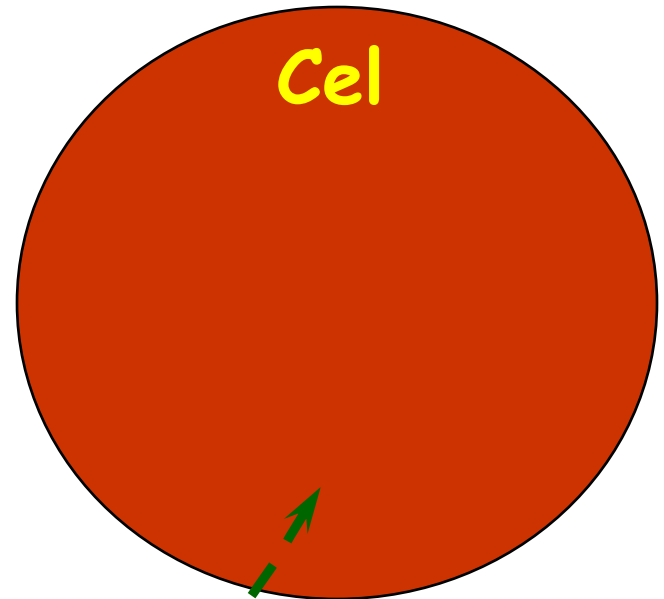
OMZETTING.

Glucose



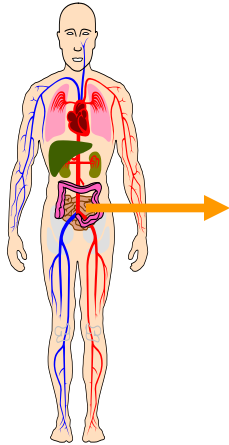
HOE RAAKT GLUCOSE IN DE CELLEN?

“WERKPLAATSEN” EN
ANDERE CELLEN.

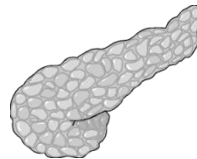


VROEGERE VOORSTELLING

De sleutel om de glucose binnen te laten in de cel : INSULINE.



Pancreas

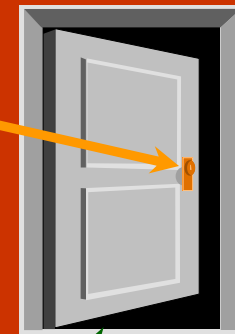


Insuline



GEBEURT DE VERWERKING VAN GLUCOSE IN ALLE CELLEN OP DEZELFDE MANIER?

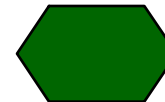
Cel



IS INSULINE ALTIJD NODIG OM GLUCOSE IN DE CEL TE BRENGEN?



Glucose

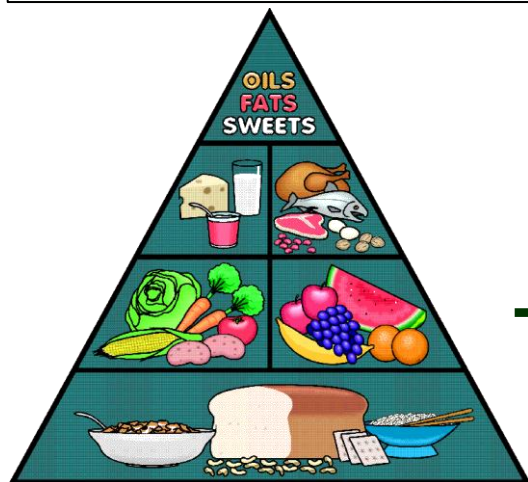
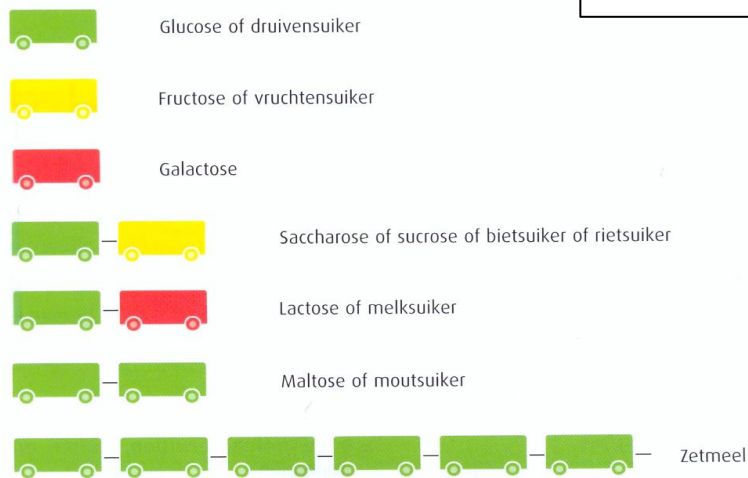


GAAN INSULINE EN GLUCOSE DOOR DEZELFDE DEUR NAAR BINNEN?



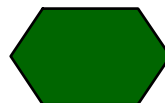
NIEUWE VOORSTELLING

Figuur 1. Schematische voorstelling van koolhydraten

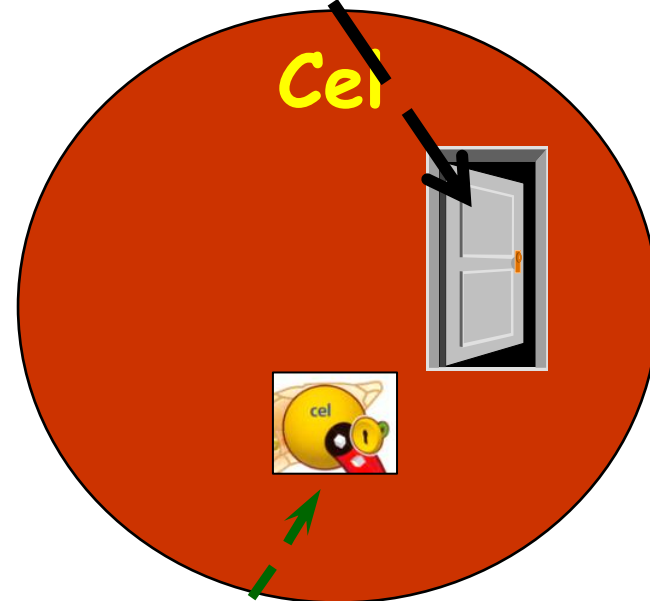


OMZETTING.

Glucose

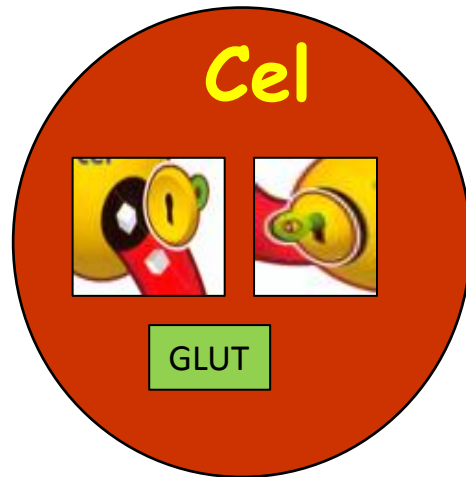


INSULINE IN CEL VIA
"INSULINEPOORTJES"

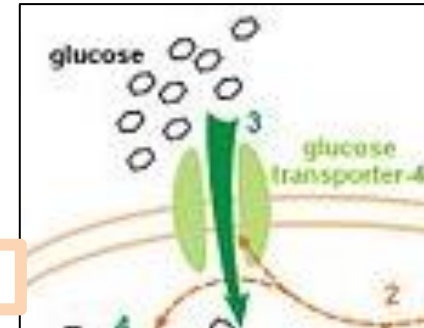


GLUCOSE IN CEL VIA
"GLUCOSEPOORTJES"





GLUT = “**GLUCOSE** TRANSPORTERS.”



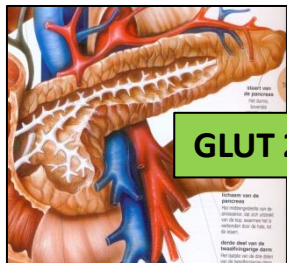
CELMEMBRAAN



DE DEURTJES WAARDOOR GLUCOSE IN DE CEL GAAT
NOEMT MEN “**GLUT DEURTJES**” (5 SOORTEN)

GLUT 1 op de rode bloedcellen. GLUT 3 op de hersencellen. GLUT 5 op de enterocyten . De opname gebeurt via absorptie.





PANCREAS

GLUT 2

GLUT VAN BELANG VOOR
GLUCOSEVERWERKING.



GLUT



I.R.

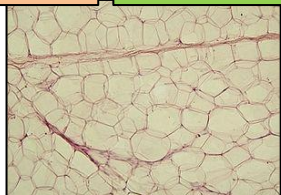
GLUT 2

GLUT 4

INSULINE

I.R.

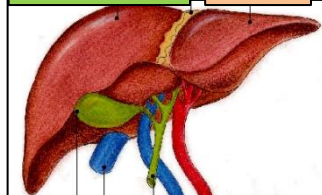
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

I.R.



LEVER

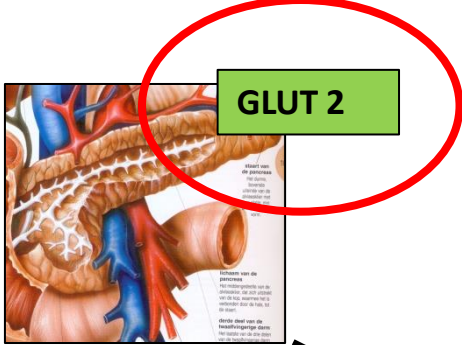
GLUT 4

I.R.



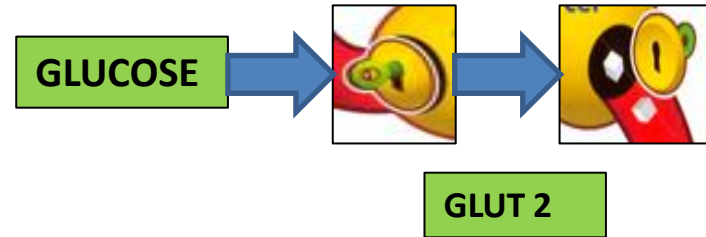
SPIERCELLEN



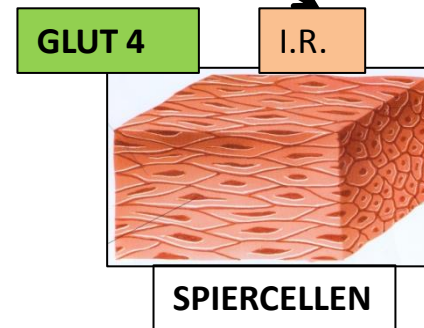
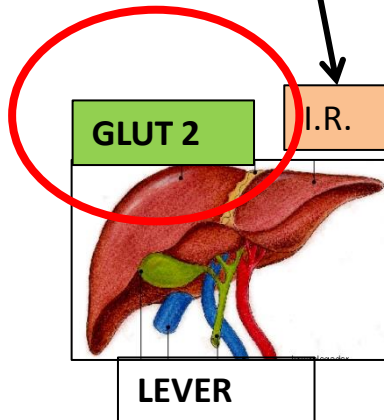
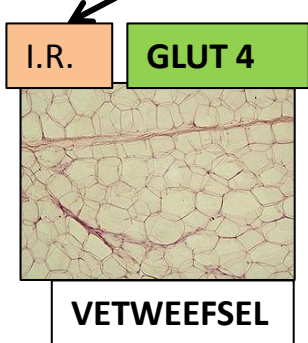


PANCREAS

GLUT 2 deurtjes laten maar glucose binnen vanaf een zekere drempel glucose (na voeding)

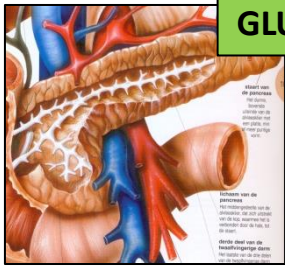


INSULINE



**GLUKOKINASE GEACTIVEERD
VANAF 72MG/DL**





GLUT 2

PANCREAS

GLUT 4 deurtjes hebben insuline nodig om glucose door te laten.

INSULINE

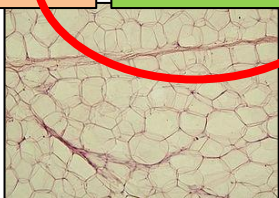


GLUT 4



I.R.

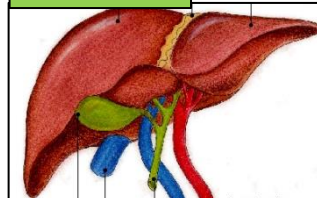
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

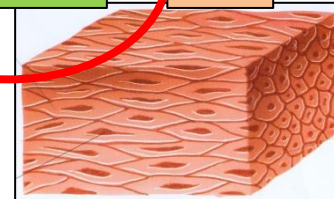
I.R.



LEVER

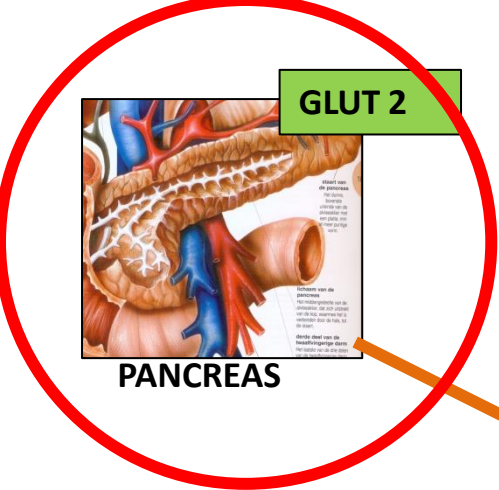
GLUT 4

I.R.



SPIERCELLEN





GLUT

I.R.

INSULINE

I.R. GLUT 4

VETWEEFSEL

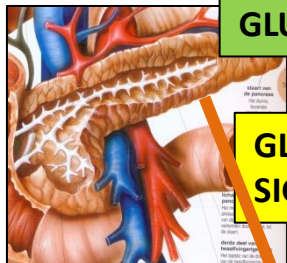
GLUT 2 I.R.

LEVER

GLUT 4 I.R.

SPIERCELLEN



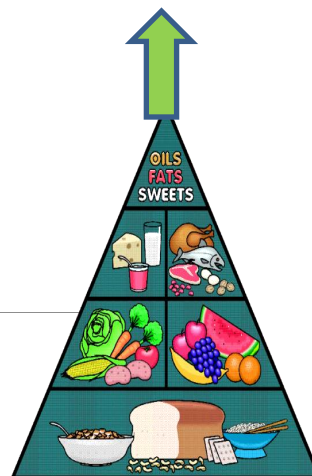


PANCREAS

GLUT 2

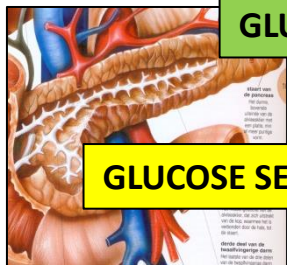
GLUCOSE SENSOR GEEFT
SIGNAAL AAN PANCREAS.

GLUCOSE UIT VOEDING.



INSULINE





GLUT 2

GLUCOSE SENSOR.

PANCREAS

MEDICATIE

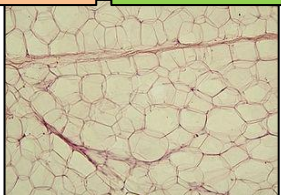
GLUCOSE UIT VOEDING.

SENSOR GEVOELIGER MAKEN OF ACTIEF(1*) HOUDEN

INSULINE

I.R.

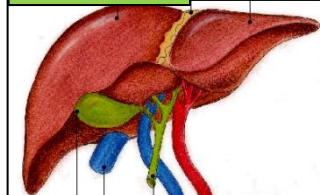
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

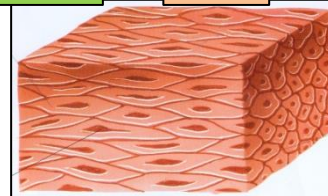
I.R.



LEVER

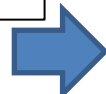
GLUT 4

I.R.



SPIERCELLEN

(1*)ACTIEF HOUDEN: DOEN ALSOF ER VOORTDUREND GLUCOSE AANWEZIG IS.

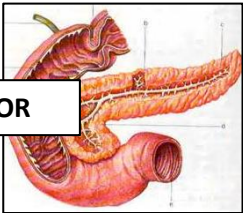


SULFONYLUREA

GLUCOSE SENSOR ACTIEF HOUDEN.



KORTWERKEND.



GLIPIZIDE



1 TOT 2 DOSES PER DAG

GLIQUIDON



1 TOT 3 DOSES PER DAG

GLICLAZIDE



1 TOT 2 DOSES PER DAG

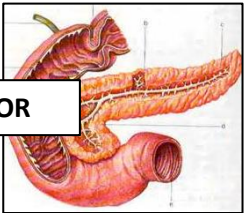


SULFONYLUREA

GLUCOSE SENSOR ACTIEF HOUDEN.



LANGWERKEND.



GLIBENCLAMIDE



1 DOSIS 'S MORGENS

GLIMEPIRIDE



1 DOSIS 'S MORGENS

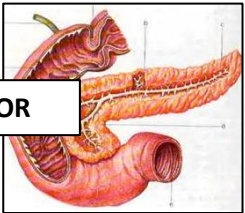


GLINIDEN

GLUCOSE SENSOR ACTIEF HOUDEN.



VLUGGER + KORTER WERKEND DAN SULFONYLUREA.



REPAGLINIDE



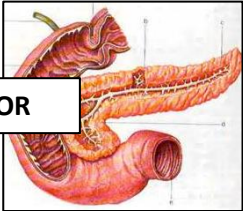
BIJ BEGIN VAN ELKE HOOFDMAALTIJD.

MINDER KANS OP HYPOGLYCEMIE!

INDICATIE: MENSEN MET HOGE BLOEDSPIEGELS NA DE MAALTIJDEN.

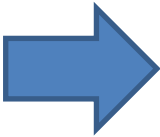
MAG BIJ NIERINSUFFICIËNTIE!





VERBETERING THERAPIETROUW.

KORTWERKEND

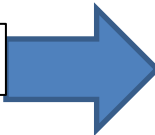


LANGWERKEND

Gliclazide:



TWEE INNAMES PER DAG



EEN INNAME PER DAG



SLECHTE WERKING NIERFUNCTIE ->
-> TRAGERE VERWIJDERING UIT HET LICHAAM
-> LANGERE WERKING -> MEER KANS OP HYPOGLYCEMIE!



ANTIDIABETICA VOLLEDIG VERWERKT VIA DE LEVER.

Gliquidon



KORTERWERKEND:
TOT 3 INNAMES PER DAG.

Glimepiride



LANGERWERKEND:
1 INNAME PER DAG.



SULFONYLUREA

AANDACHT !

ZOLANG DE MEDICATIE WERKT WORDT DE GLUCOSESENSOR GEACTIVEERD!

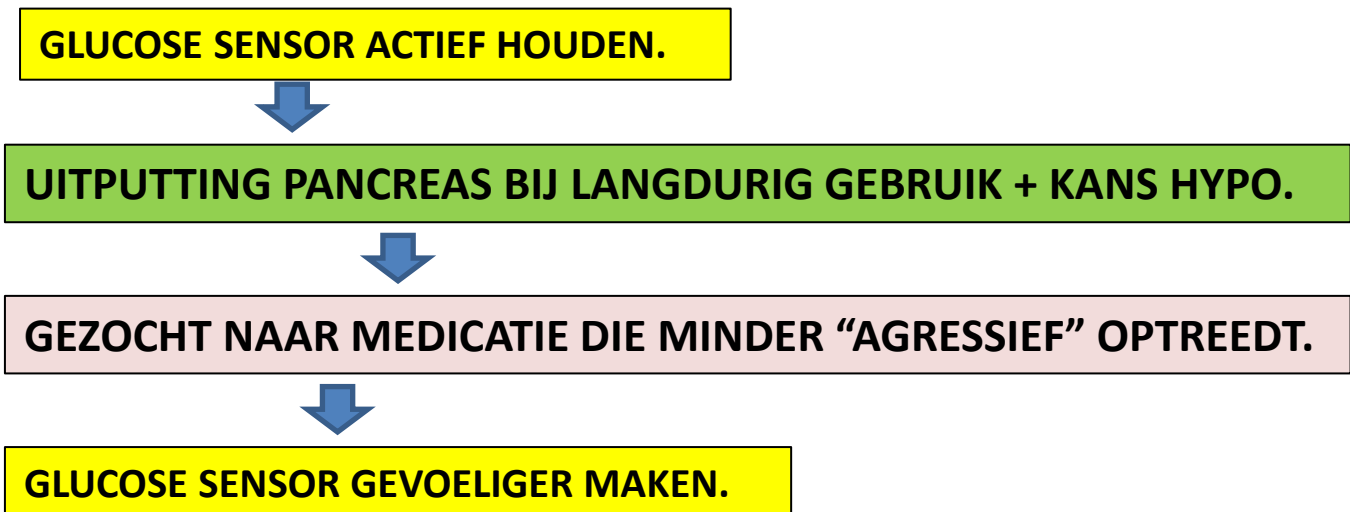
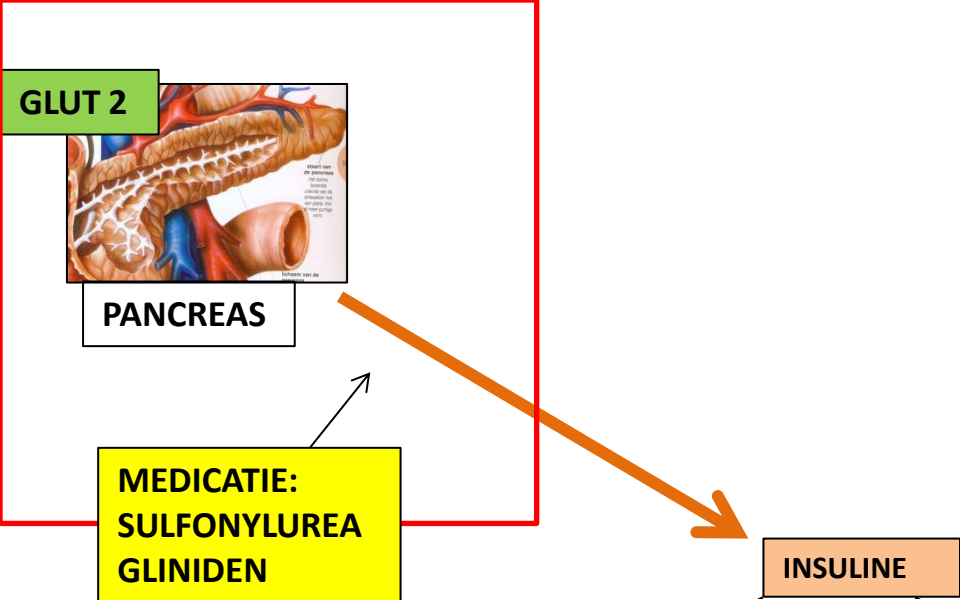
HYPOGLYCEMIE!

+ LEEFTIJD, NIERINSUFFICIËNTIE.



LANGWERKENDE SULFONYLUREA!

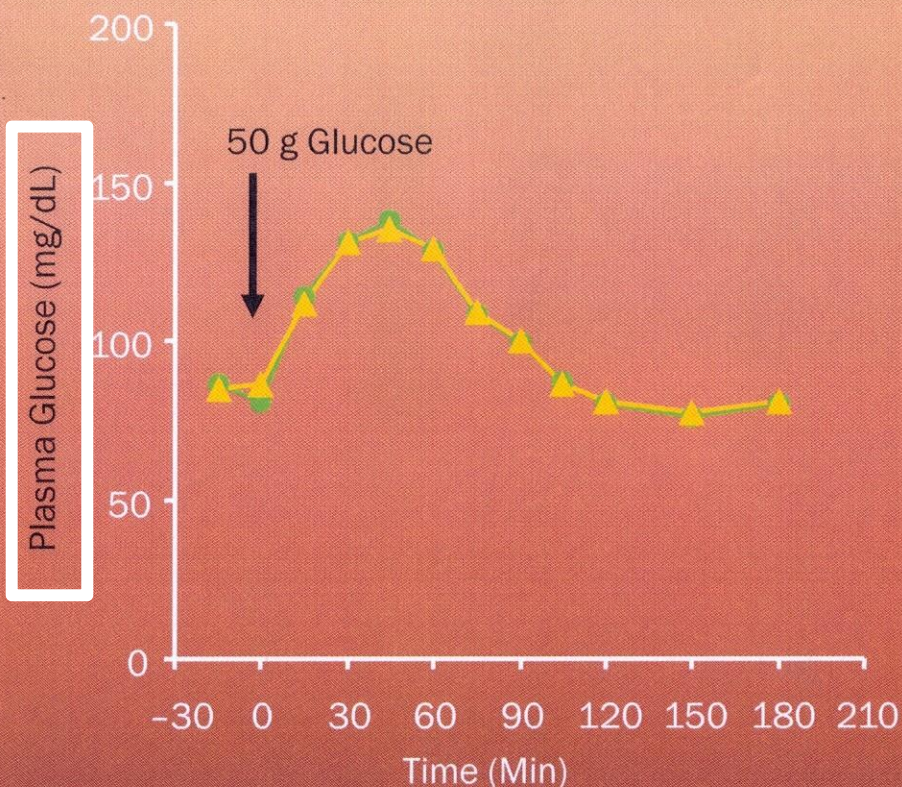




NIEUWE INZICHTEN IN GLUCOSE REGULATIE: INCRETINEN

GLUCOSE SENSOR GEVOELIGER MAKEN.

Oral Glucose Tolerance Test and Matched IV Infusion



N=6

● Oral

▲ IV

IV=intravenous

Adapted from Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-498.

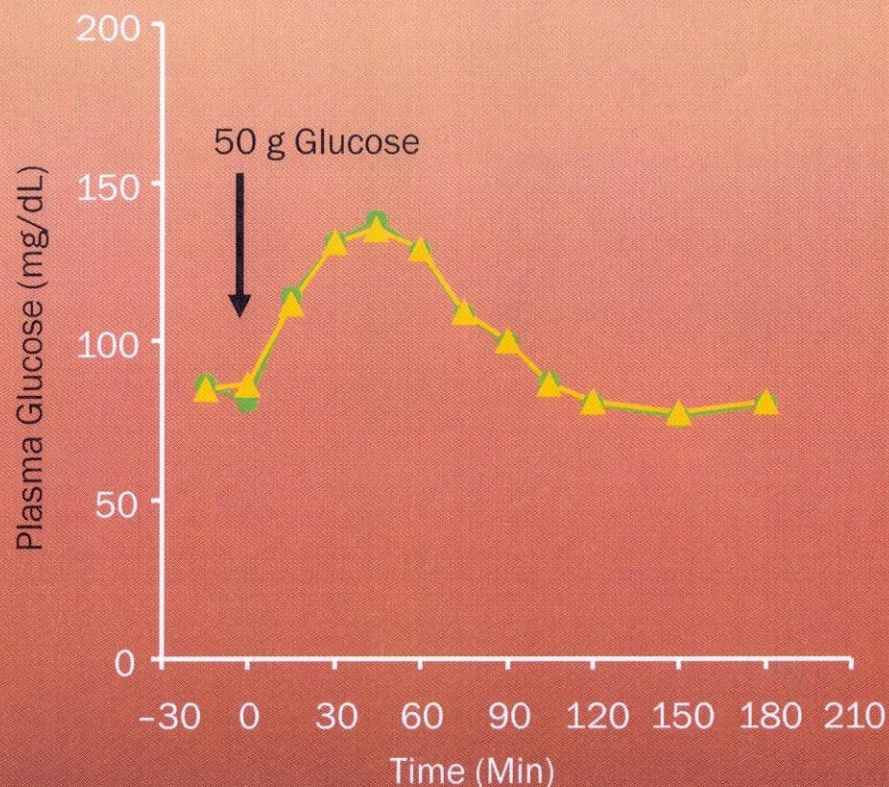


NIEUWE INZICHTEN IN GLUCOSE REGULATIE: INCRETINEN

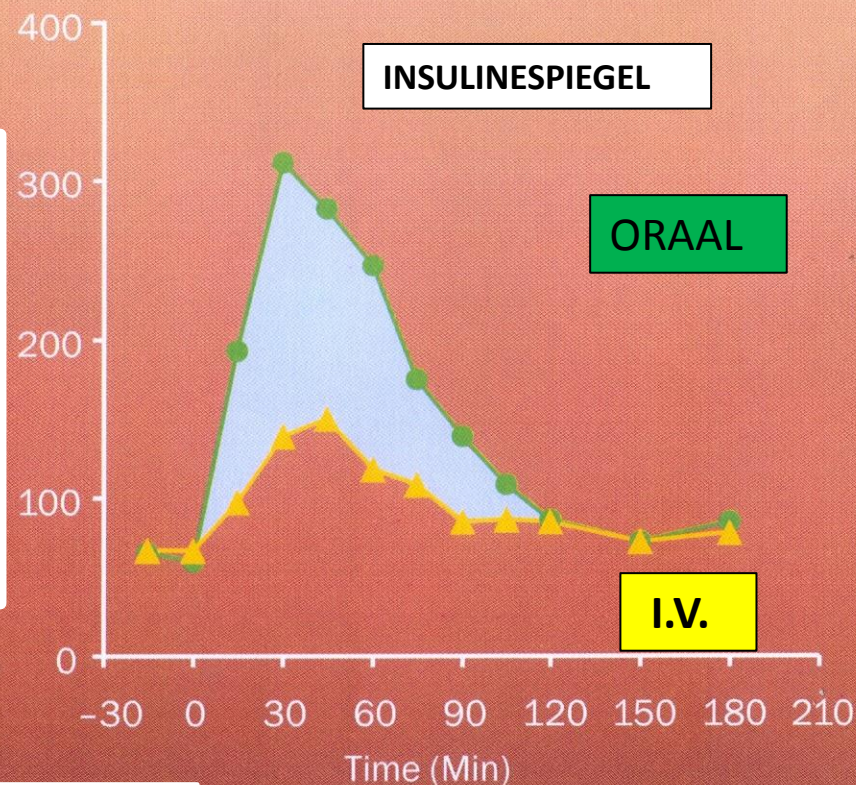
In de darm :hormonen die de pancreas aanzetten om meer insuline af te geven.

Oral Glucose Tolerance Test and Matched IV Infusion

GLP-1:



Plasma Insulin (pmol/L)



INSULINESPIEGEL

ORAAL

I.V.

● Oral

▲ IV

N=6

IV=intravenous

Adapted from Nauck MA, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63: 492-498

EDDY FOULON



WERKINGSMECHANISME.

Aanwezigheid van **glucose is noodzakelijk** is voor de vrijstelling van GLP1.

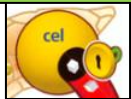
RISICO OP HYPOGLYCEMIE KLEIN!

**PANCREAS REAGEERT BETER
OP DE GLUCOSE INBRENG.**

MEER AANMAAK INSULINE.

MINDER UITPUTTING PANCREAS.

GLUT 2.



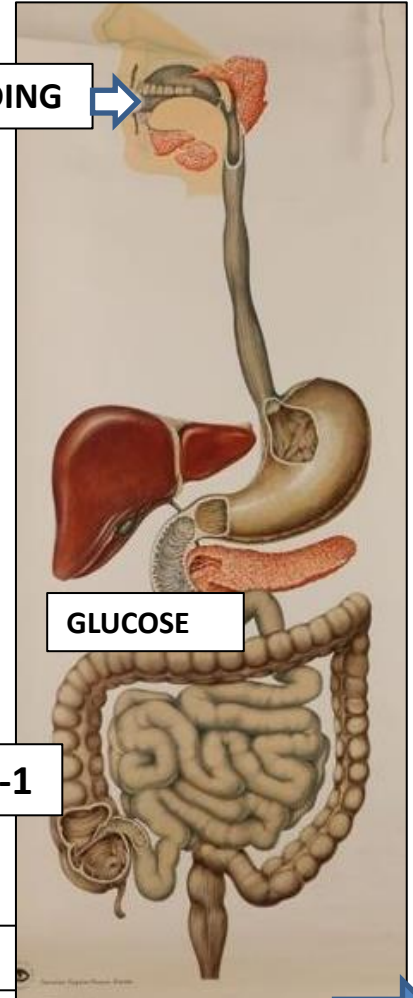
**VERHOGING GEVOELIGHEID
GLUCOSESENSOR.**

VOEDING

GLUCOSE

GLP-1

(1*): Ileum (laatste deel dunne darm)



GLP -1 EFFECT BIJ MENSEN

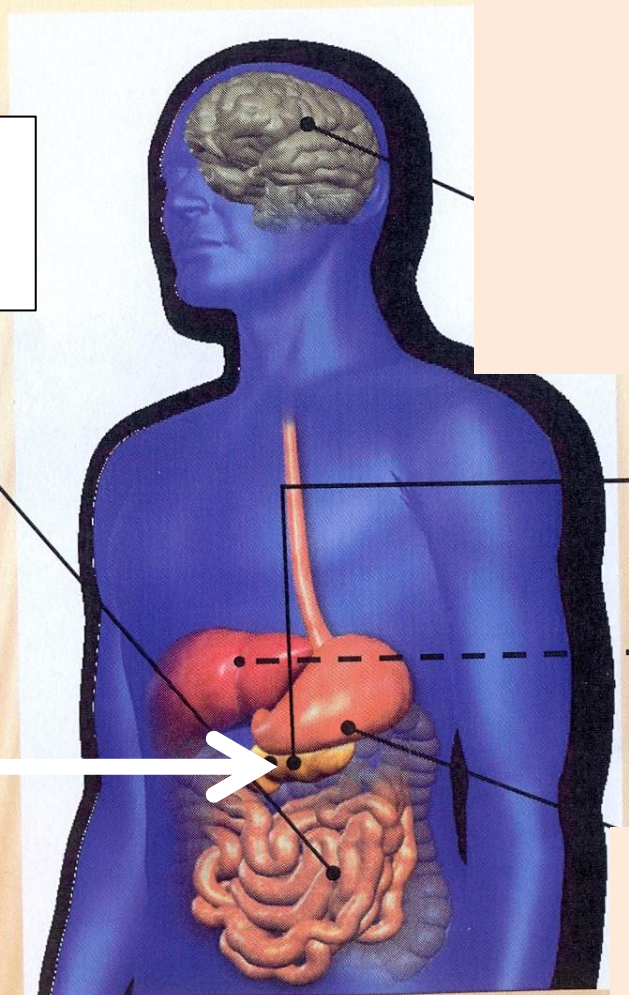
INCRETINE EFFECT

GLP-1 AFGIFTE NA
INNAME VAN VOEDSEL
DAT GLUCOSE BEVAT

BETA CEL
RESPONS

PANCREAS

BEVORDERT DE
INSULINE AFGIFTE
DOOR DE
PANCREAS.



GLP -1 EFFECT BIJ MENSEN

INCRETINE EFFECT

GLP-1 AFGIFTE NA
INNAME VAN VOEDSEL
DAT GLUCOSE BEVAT

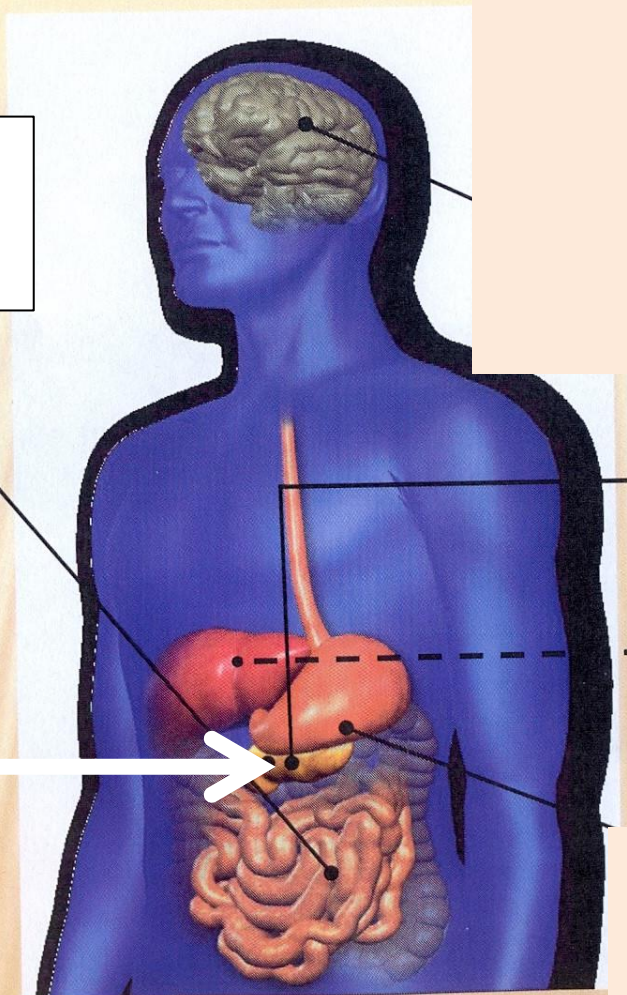
 **BETA CEL
RESPONS**

PANCREAS

BEVORDERT DE
INSULINE AFGIFTE
DOOR DE
PANCREAS.

 **BETA CEL
BELASTING**

PANCREAS



GLP -1 EFFECT BIJ MENSEN

INCRETINE EFFECT

GLP-1 AFGIFTE NA
INNAME VAN VOEDSEL
DAT GLUCOSE BEVAT

BETA CEL
RESPONS

PANCREAS

BETA CEL
BELASTING

PANCREAS

BEVORDERT DE
INSULINE AFGIFTE
DOOR DE
PANCREAS.

VERTRAAGT DE
MAAGLEDIGING

GLP -1 EFFECT BIJ MENSEN

INCRETINE EFFECT

BIJ TYPE-2 DIABETES IS HET INCRETINE EFFECT VERMINDERD.

GLP-1 AFGIFTE NA
INNAME VAN VOEDSEL
DAT GLUCOSE BEVAT

**BETA CEL
RESPONS**

PANCREAS

**BETA CEL
BELASTING**

PANCREAS

STIMULEERT DE
VERZADIGING EN
REMT DE EETLUST

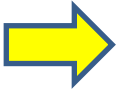
BEVORDERT DE
INSULINE AFGIFTE
DOOR DE
PANCREAS.

VERTRAAGT DE
MAAGLEDIGING

+ BETERE OPSLAG GLUCOSE IN LEVER (GLUT2)

Zelf GLP1 toedienen?

Probleem: GLP1 = eiwitten -> afbraak in maag.



TOEDIENEN ONDER VORM VAN INSPUITING.



Afkomstig uit de speekselklieren van een reuzenhagedis (Gilamonster)

Exenatide: gelijk voor 50% aan GLP-1.

GLP-1: t $\frac{1}{2}$ = 1 – 2 minuten.



TOEDIENING ONDER VORM VAN INSPUITING.

LIXISENATIDE



**LYXUMIA:
1 X PER DAG**

EXENATIDE



**BYETTA:
2 X PER DAG**

LIRAGLUTIDE



**VICTOZA:
1 X PER DAG**

EXENATIDE



**BYDUREON:
1 X PER WEEK**



NA METFORMINE:

-> **2° KEUS:**

-> REDEN: **GEEN GEWICHTSTOENAME**
GEEN HYPOGLYCEMIE. (1*)



-> gebruik bij patiënten bij wie hypo een gevaar vormt : b.v. beroepschauffeurs...

(1*): VOORDEEL OP INSULINE.



METFORMINE.



SULFONYLUREA



OF LATERE OPSTART: -> 3° KEUS

-> ALS METFORMINE + SULFONYLUREA GEEN GOEDE HbA1c MEER GEVEN.

(IN PLAATS VAN INSULINE OPSTART)

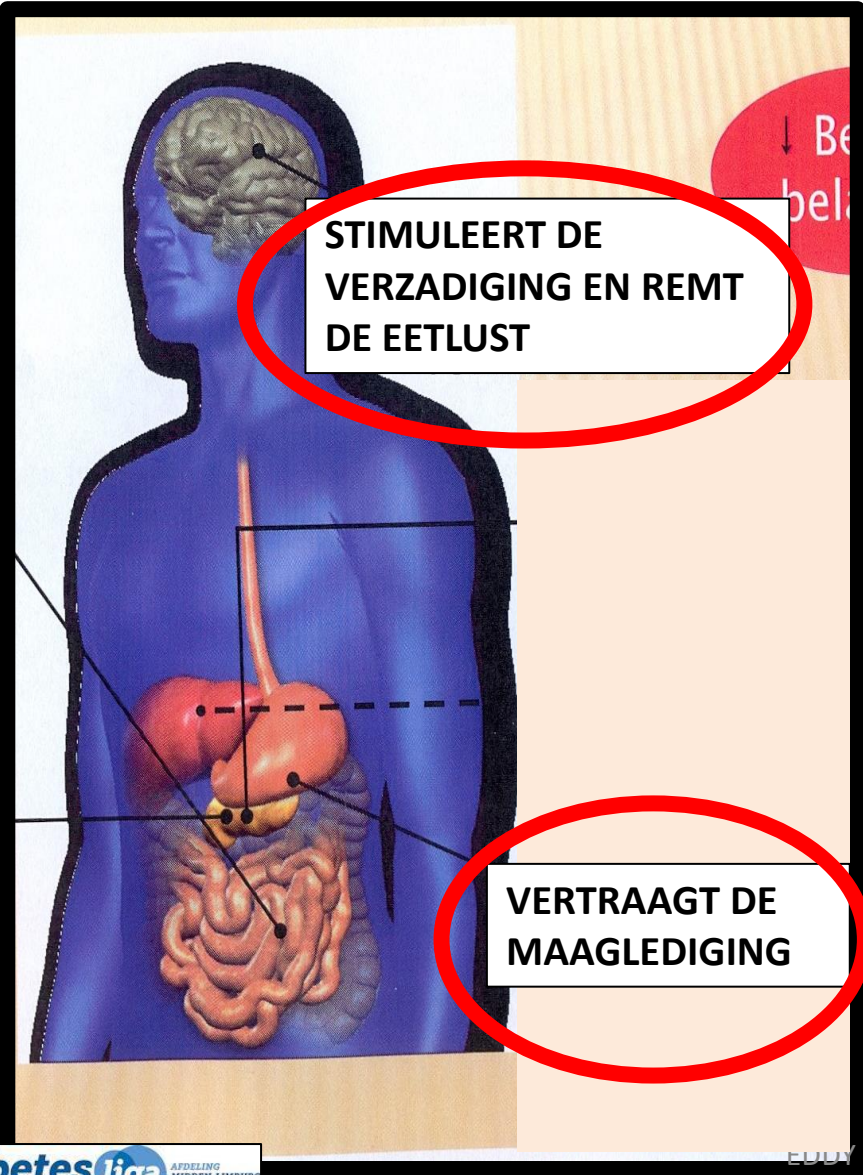
TOEKOMST: (type 2)

-> **COMBINATIE MET INSULINE** (exenatide Bydureon: 1 x per week)



INCRINOMIMETICA

**GOEDKEURING EMA (Europees
Geneesmiddelen Agentschap): JAN 2015**



SAXENDA

Dagelijks spuitje om af te vallen

Binnen dit en een half jaar komt er een nieuw afslankmiddel op de markt waarmee je gemiddeld tien procent vermagert in één jaar tijd. 'Een belangrijke doorbraak in de strijd tegen obesitas', zegt Luc Van Gaal, diensthoofd van de obesitas-kliniek van het UZA. 'Het is de eerste stap naar een reeks middelen waarmee je tot 20 procent gewicht kan verliezen.'

NIEUWSBLAD JAN 2015



WERKING VAN GLP1 VERLENGEN.



ENZYMEN DIE GLP1 AFBREKEN UITSCHAKELEN



DIPEPTIDYLPEPTIDASE 4 -> DPP4 REMMERS.



GLIPTINEN.



KUNNEN OPGESTART WORDEN NA METFORMINE



SITAGLIPTINE



LINAGLIPTINE



SAXAGLIPTINE



VILDAGLIPTINE



ALOGLIPTINE

**GEEN HYPO!
GEWICHTSNEUTRAAL!**



Vaste combinaties : GLIPTINE + METFORMINE.

JANUVIA



SITAGLIPTINE

GALVUS



VILDAGLIPTINE

+

1000 MG



=

JANUMET



EUCREAS



Vaste combinaties : GLIPTINE + METFORMINE.

TRAJENTA



LINAGLIPTINE

ONGLYZA



SAXAGLIPTINE

+

1000 MG



=

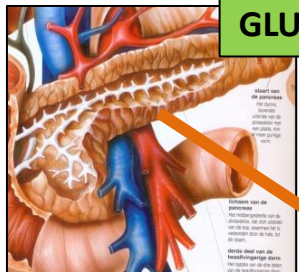
=

JENTADUETO



KOMBOGLYZE





GLUT 2

PANCREAS

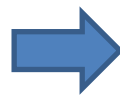
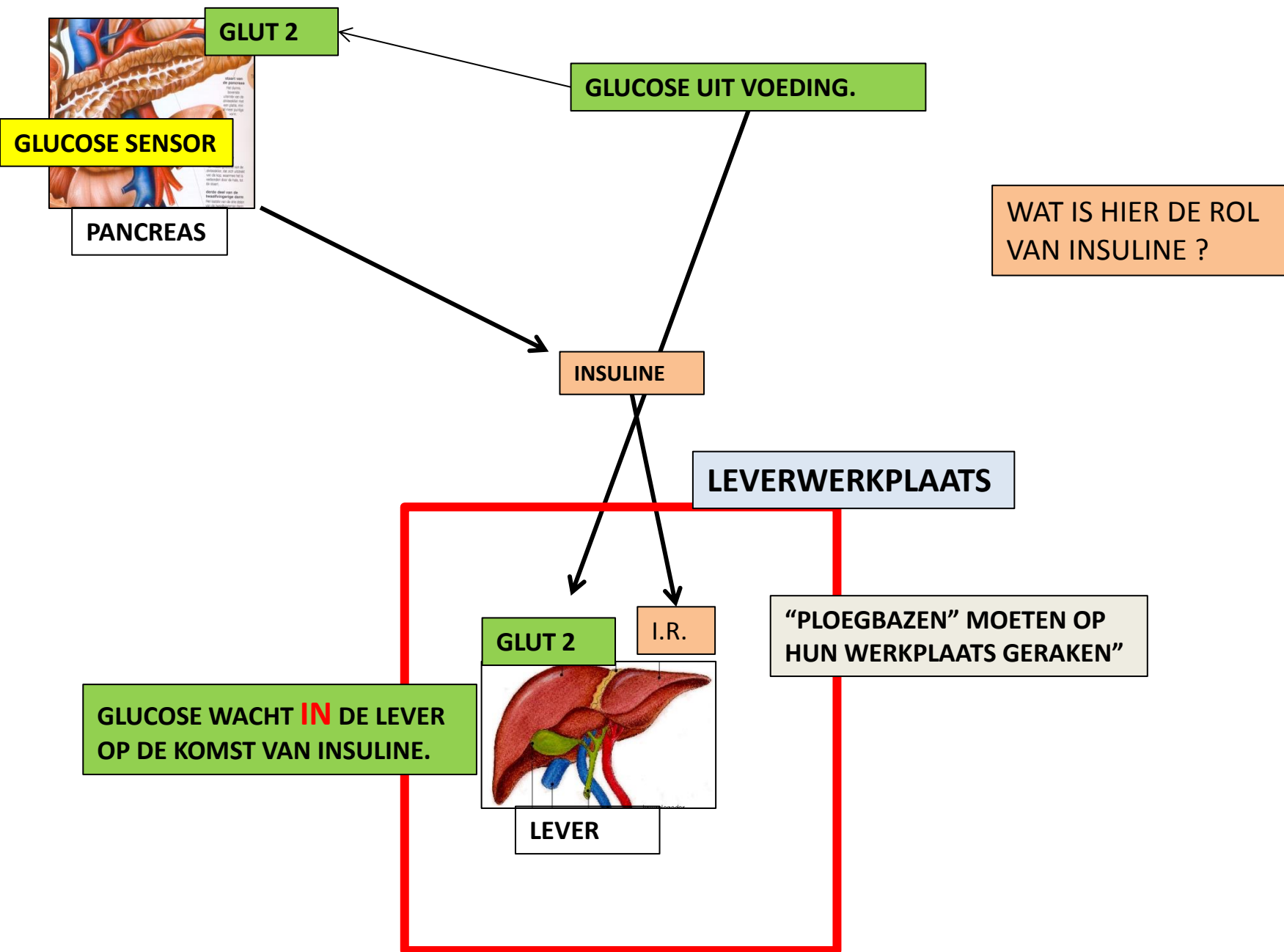
**SULFONYLUREA
GLINIDEN
INCRETINES**

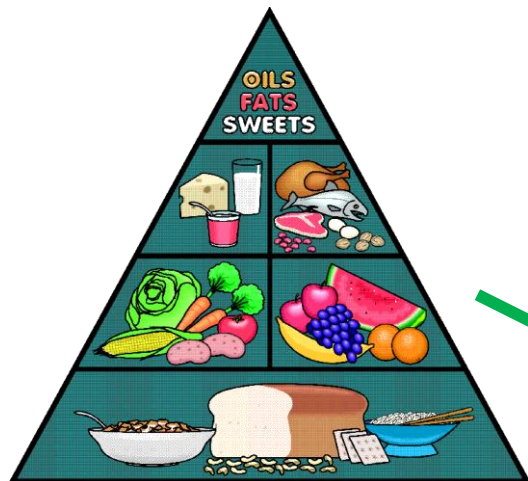
INSULINE

INCRETINES:

- > PUTTEN DE PANCREAS MINDER UIT
- > ZORGEN VOOR MEER INSULINEAFGIFTE
- > MAKEN DE GLUCOSE SENSOR GEVOELIGER.







INSULINE ZORGT VIA DE INSULINERECEPTOR (I.R.) OP DE LEVER DAT DE GLUCOSE OPGESLAGEN WORDT



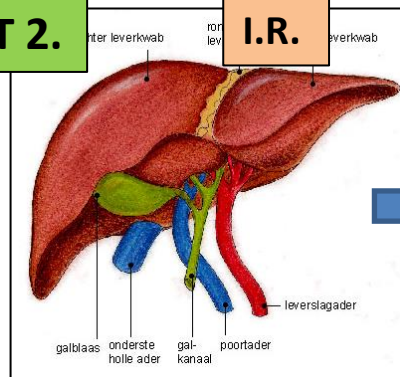
GLUCOSE

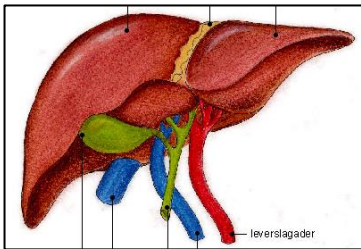
INSULINE

OPSLAG IN DE LEVERVOORRAADSCHUUR.

GLUT 2.

I.R.





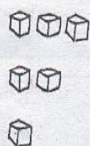
DE "LEVERSCHUUR" RAAKT VOL SUIKER "VOOR LATER"

INSULINE VERHINDERT
DAT DE SCHUUR
"LEEGLOOPT"



BLOEDBAAN





SUIKER IS HET NIEUWE VET

Hoeveel suiker eet u?
Meet uw dagelijkse hoeveelheid
op www.standaard.be/suikertest



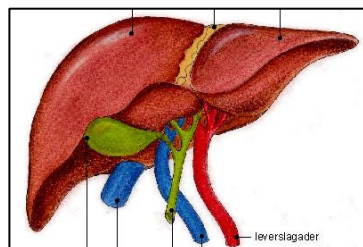
24 FEBRUARI 2015.

VOORRAADSCHUUR LEVER



ALS DE VOORRAADSCHUUR IS VOL IS.....
EN ER BLIJFT GLUCOSE AANKOMEN .

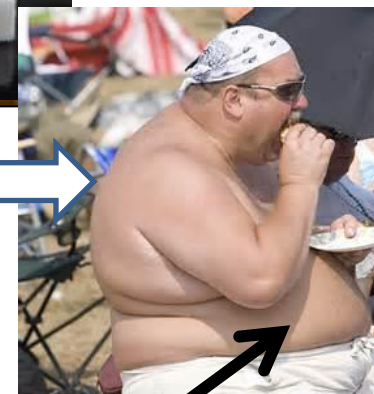
LEVER ZET OVERMAAT GLUCOSE OM IN VETZUREN.



VETZUREN



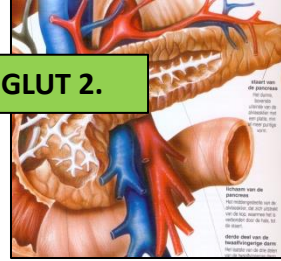
LPL
(heeft insuline nodig)





ALS DE AANVOER VAN
GLUCOSE DAALT

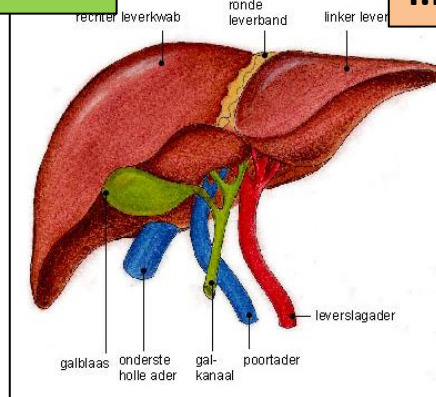
GLUT 2.



PANCREAS

INSULINESPIEGEL DAALT

GLUT 2.



LEVER

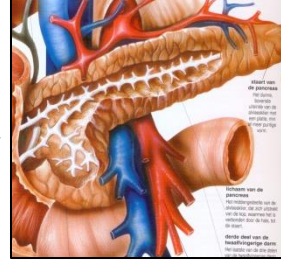
I.R.





Bij vasten, 's nachts....

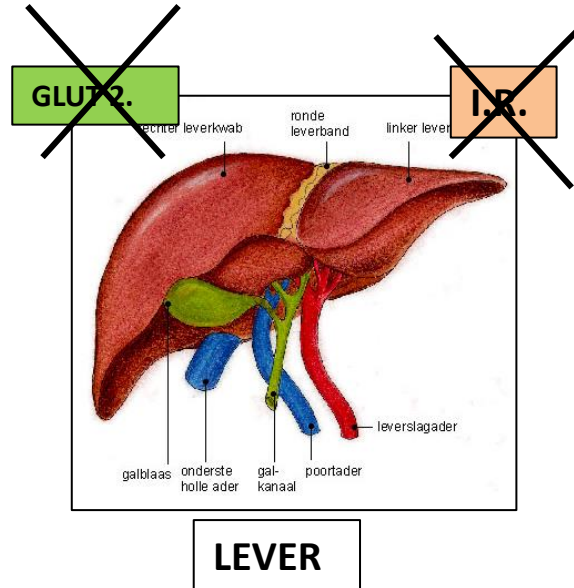
ALS DE AANVOER VAN
GLUCOSE DAALT



INSULINESPIEGEL DAALT



VOORRAADSCHUUR LOOPT LEEG.



LEVER

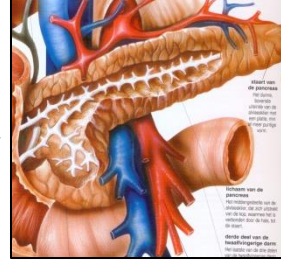
“PLOEGBAZEN ZIJN WEG”



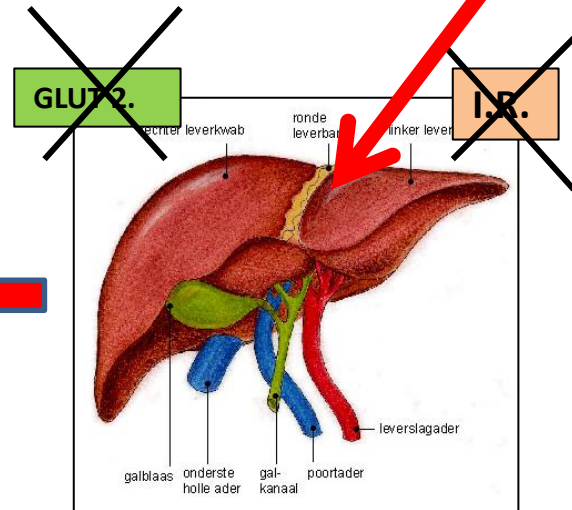


Bij vasten, 's nachts....

ALS DE AANVOER VAN
GLUCOSE DAALT



INSULINESPIEGEL DAALT->
GLUCAGONSPIEGEL STIJGT



LEVER

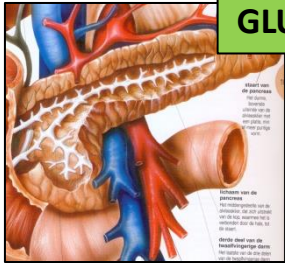
LEVER MAAKT NIEUWE GLUCOSE
AAN EN VULT TERUG ZIJN "SCHUUR"

HERSENCELLEN.

RODE BLOEDCELLEN

GLUCOSEAANMAAK UIT VETTEN,
MELKZUUR, AMINOZUREN.





GLUT 2

PANCREAS

GLUCOSE UIT VOEDING.

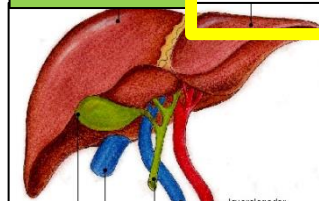
INSULINE

MEDICATIE DIE DE I.R. TER HOOGTE VAN
DE LEVER BETER DOET WERKEN.

LEVERWERKPLAATS

GLUT 2

I.R.



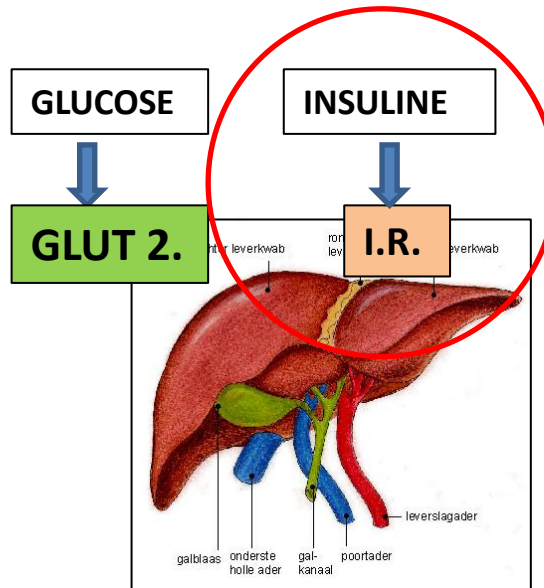
LEVER

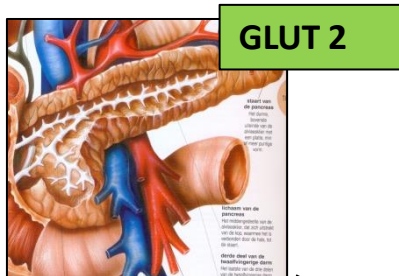


Insuline kan dan beter zijn werking uitoefenen in de lever:

- > **Opslag** glucose als glycogeen
- > Glycogeen**afbraak** wordt verhinderd
- > minder aanmaak **nieuwe glucose**.

METFORMINE





PANCREAS

SULFONYLUREA
GLINIDEN
INCRETINES

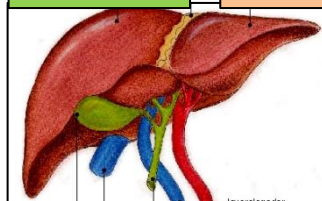
AANTAL "PLOEGBAZEN" WORDT AANGEVULD.

INSULINE

METFORMINE
(GLUCOPHAGE)

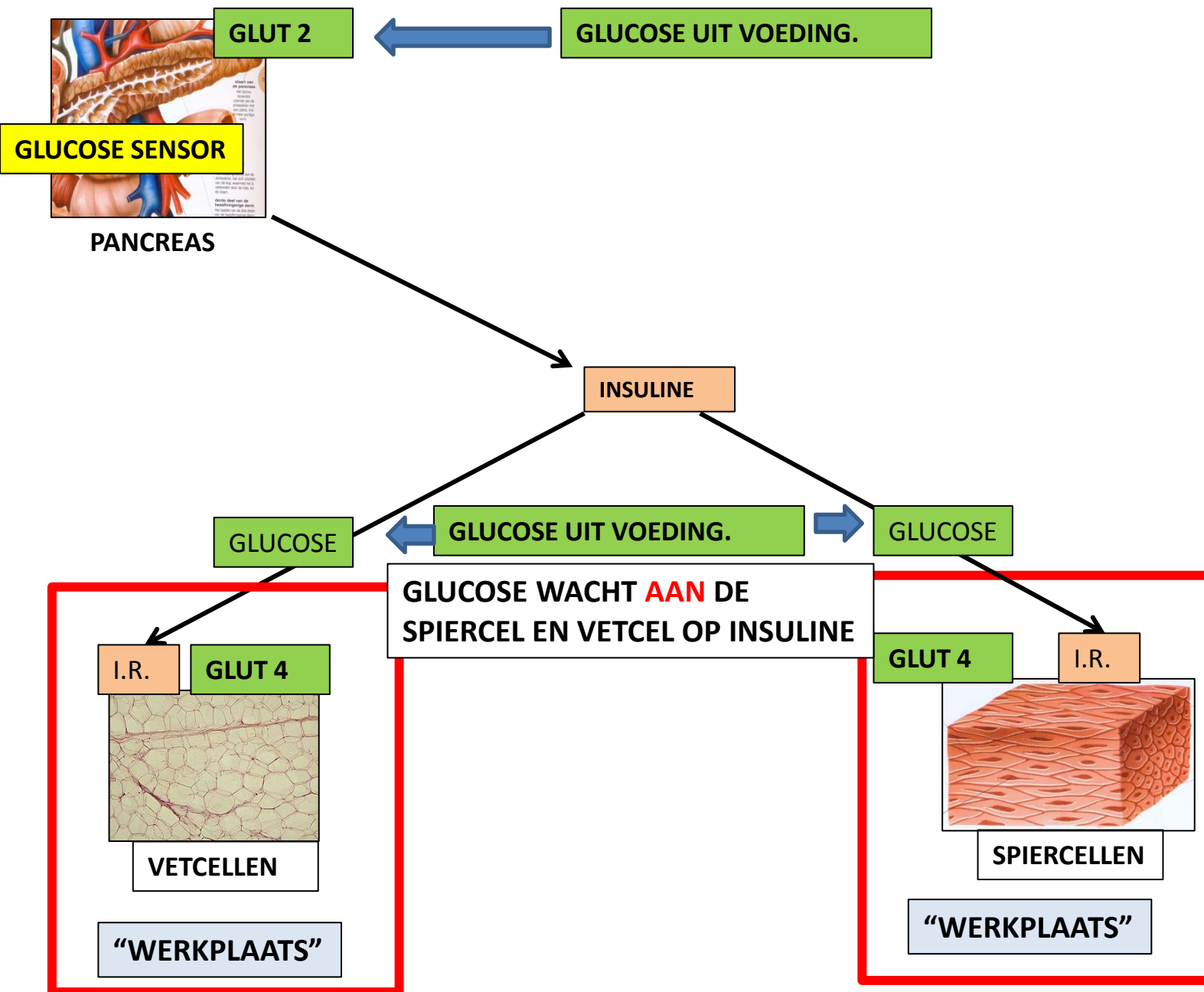
GLUT 2

I.R.



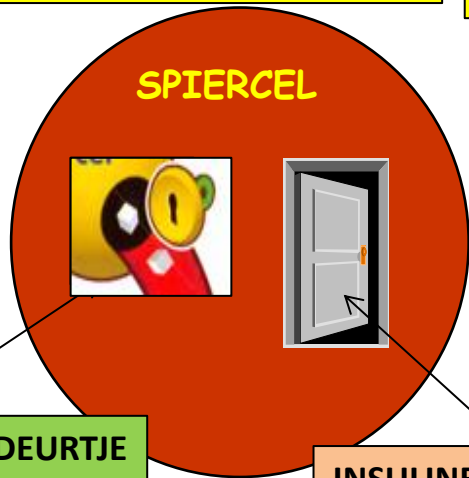
PLOEGBAZEN RAKEN MAKKELIJK IN DE
LEVERWERKPLAATS.





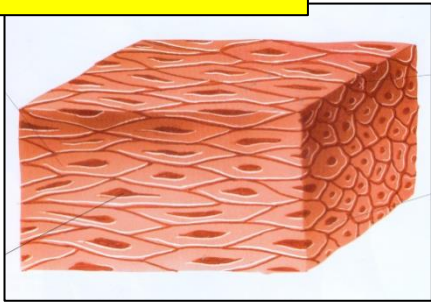
“ ACTIVATIE GLUCOSEPOORTJE”

SPIERCEL IN BEWEGING HEEFT ENERGIE NODIG.



**GLUCOSEDEURTJE
(GLUT 4)**

**INSULINEDEURTJE
(RECEPTOR) (I.R)**



SPIER

“ ETENSTIJD”

INSULINE



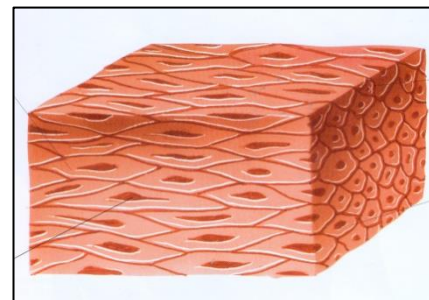
SPIERCEL IN BEWEGING HEEFT ENERGIE NODIG.

SPIERCEL



**GLUCOSEDEURTJE
(GLUT 4)**

**INSULINEDEURTJE
(RECEPTOR) (I.R)**



SPIER

Insuline hangt meer glut4 deurtjes aan de celwand van de spiercel.

SPIERCEL



**INSULINEDEURTJE
(RECEPTOR) (I.R)**



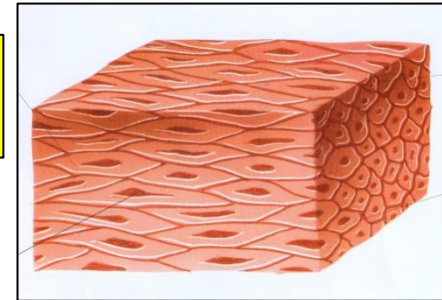
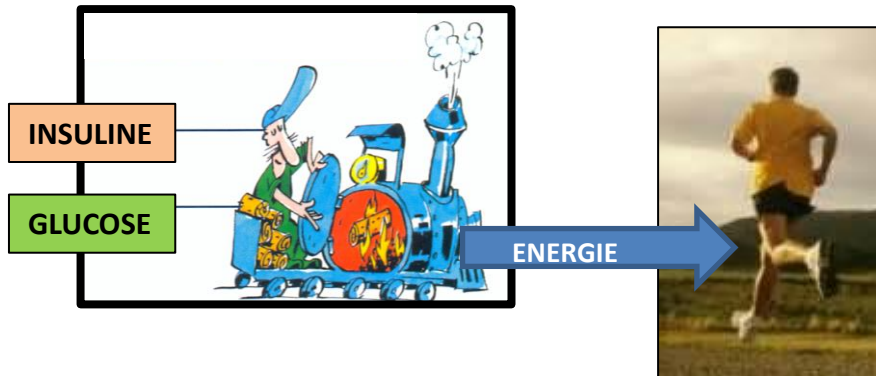
**GLUCOSEDEURTJES
(GLUT-4)**

**GEVOLG:
Glucose kan gemakkelijker in de spiercel
(30 x)**



WAT DOET INSULINE IN DE SPIERCEL MET DE GLUCOSE?

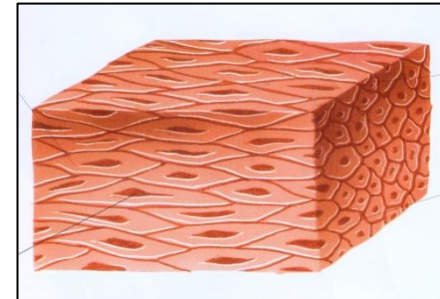
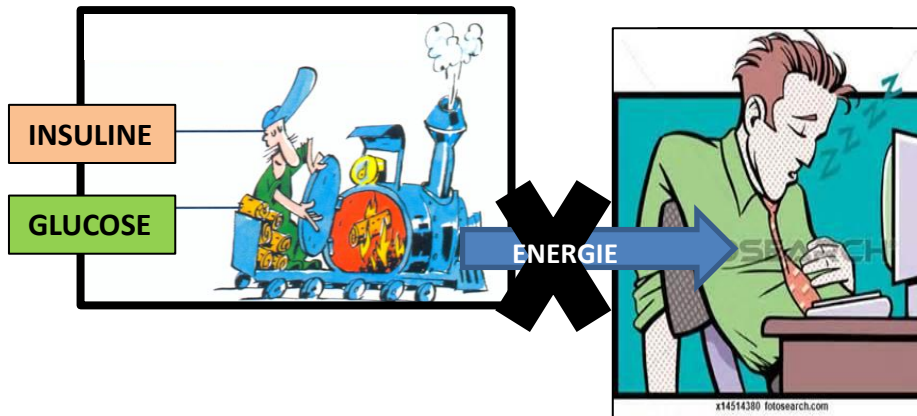
STUURT GLUCOSE NAAR DE “VERBRANDINGSOVEN” VAN DE SPIERCEL: -> ENERGIEAANMAAK



SPIER



WAT GEBEURT ER MET DE OVERSCHOT AAN GLUCOSE ?



SPIER

INSULINE SLAAT DEZE OP VOOR IN GEVAL VAN NOOD. (GLYCOGEEN)



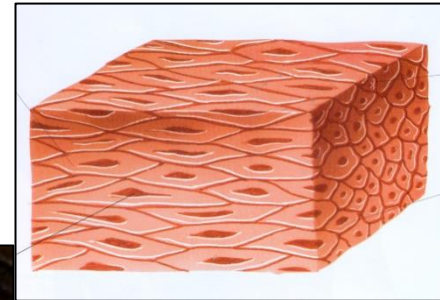
SPIERSCHUURTJE



WAT DOET INSULINE IN DE SPIERCEL MET DE GLUCOSE?

WAT GEBEURT ER ALS HET SPIERSCHUURTJE VOL IS ?

SPIERSCHUURTJE



SPIER

INSULINE STUURT DE OVERMAAT NAAR DE VETCEL VOOR OPSLAG

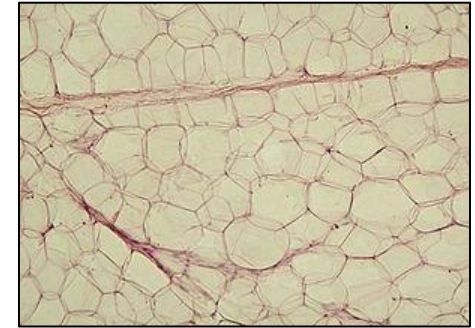
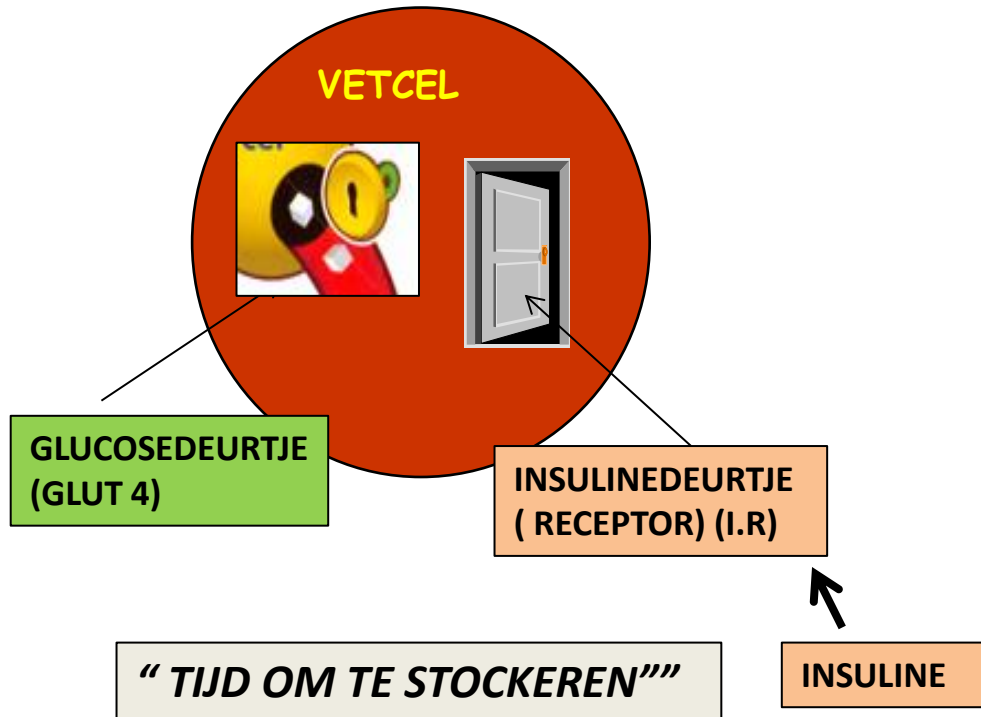


OVERMAAT GLUCOSE
OMGEZET IN VET

VETCEL



" ACTIVATIE GLUCOSEPOORTJE"

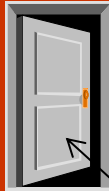


VETCEL



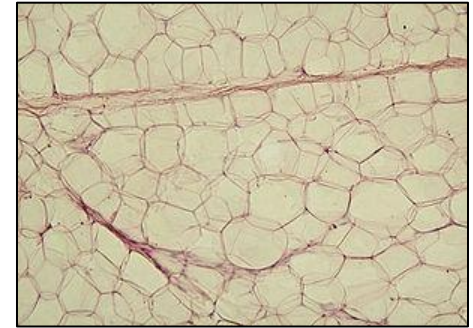
WELKE ROL SPEELT INSULINE IN DE VETCEL?

VETCEL



**GLUCOSEDEURTJE
(GLUT 4)**

**INSULINEDEURTJE
(RECEPTOR) (I.R)**



VETCEL

Insuline hangt meer glutdeurtjes aan de celwand van de vetcel.



VETCEL



**INSULINEDEURTJE
(RECEPTOR) (I.R)**



**GLUCOSEDEURTJES
(GLUT 4)**

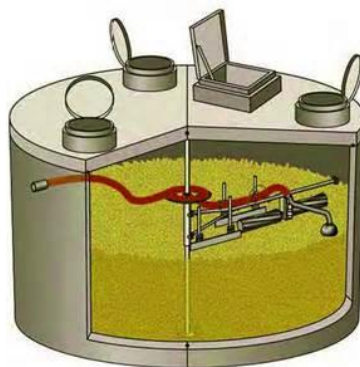
GEVOLG:

Glucose kan gemakkelijker in de vetcel



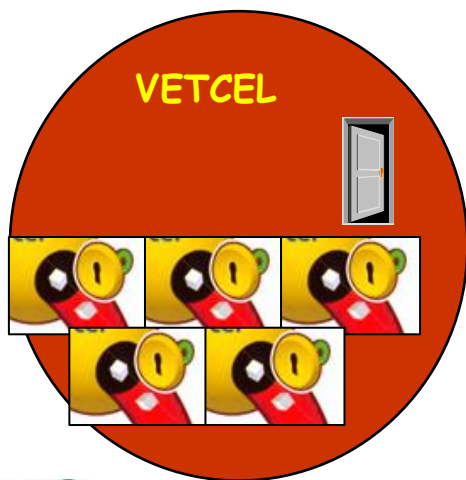
GLUCOSE WORDT OMGEZET IN VETZUREN.





VETCEL

INSULINE SLAAT OVERMAAT GLUCOSE OP ALS VET IN DE VETCEL :
"VOOR LATER".



INSULINE SPEELT DUS EEN BELANGRIJKE ROL TER HOOGTE VAN DE **SPIERCEL**:

-> BETERE OPNAME GLUCOSE (ENERGIE + OPSLAG).

INSULINE SPEELT EEN BELANGRIJKE ROL TER HOOGTE VAN DE **VETCEL**:

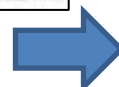
-> OPNAME GLUCOSE (OPGESLAGEN ALS VET)

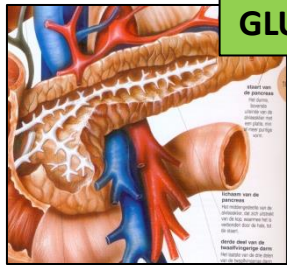
-> OPNAME VETZUREN UIT DE BLOEDCIRCULATIE.

HET IS BELANGRIJK DAT DE INSULINE"POORTJES" (I.R.) OP DE SPIER EN VETCEL GOED WERKEN!



**VOCHTRETENTIE (hartfalen)+
GEWICHTSVERMEERDERING!**





GLUT 2

PANCREAS

SULFONYLUREA
GLINIDEN
INCRETINES

(1)

PLOEGBAZEN (INSULINE) RAKEN MAKKELIJK OP HUN
WERKPLAATS + ZE ZIJN MET VOLDOENE MANSCHAPPEN.

WE HEBBEN NU GENEESMIDDELEN DIE:

-> MEER INSULINE AANMAKEN (1)

-> INSULINE BETER LATEN WERKEN (2)

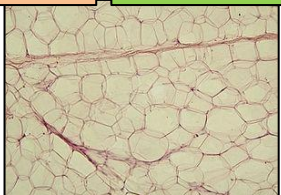
INSULINE

GLITAZONEN

(2)

I.R.

GLUT 4



VETWEEFSEL

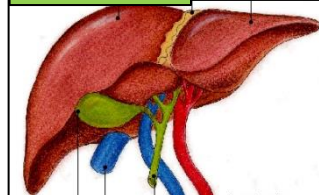
OPSLAG ALS VET

METFORMINE
(GLUCOPHAGE)

(2)

I.R.

GLUT 2



LEVER

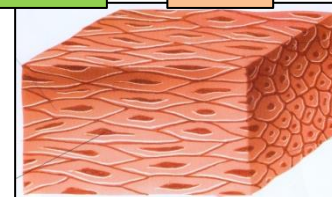
OPSLAG ALS GLYCOGEEN

GLITAZONEN

(2)

I.R.

GLUT 4



SPIERCELLEN

ENERGIE + OPSLAG ALS GLYCOGEEN.



WERKINGSMECHANISME:

Inhibitie alfa-glucosidasen thv dunne darmmucosa.

Figuur 1. Schematische voorstelling van koolhydraten



Glucose of druivensuiker



Fructose of vruchtensuiker



Galactose



Saccharose of sucrose of bietsuiker of rietsuiker



Lactose of melksuiker



Maltose of moutsuiker



Zetmeel

ALFA-GLUCOSIDASEN.

GLUCOSE



“WERKLAST” VERMINDEREN: AFVOER GLUCOSE VERMEERDEREN.

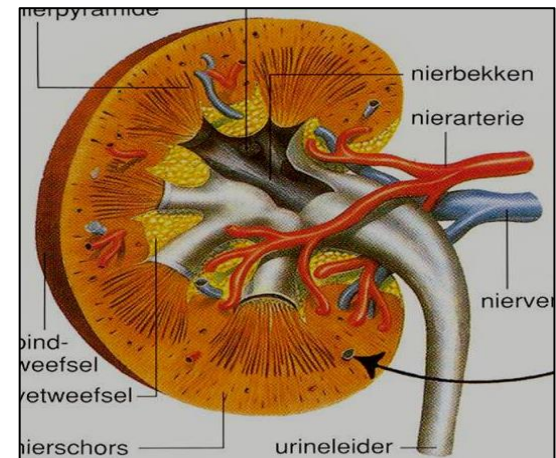
-> VIA DE NIEREN:

-> MEER GLUCOSE LATEN VERWIJDEREN MET DE URINE.

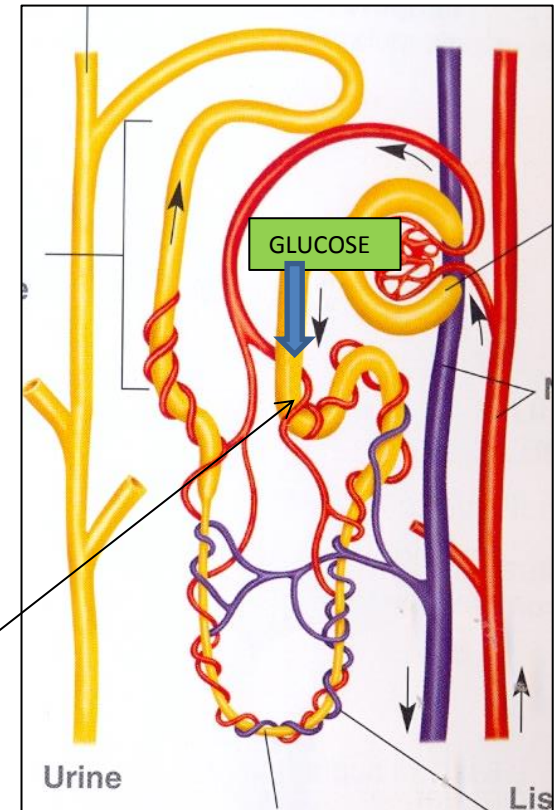
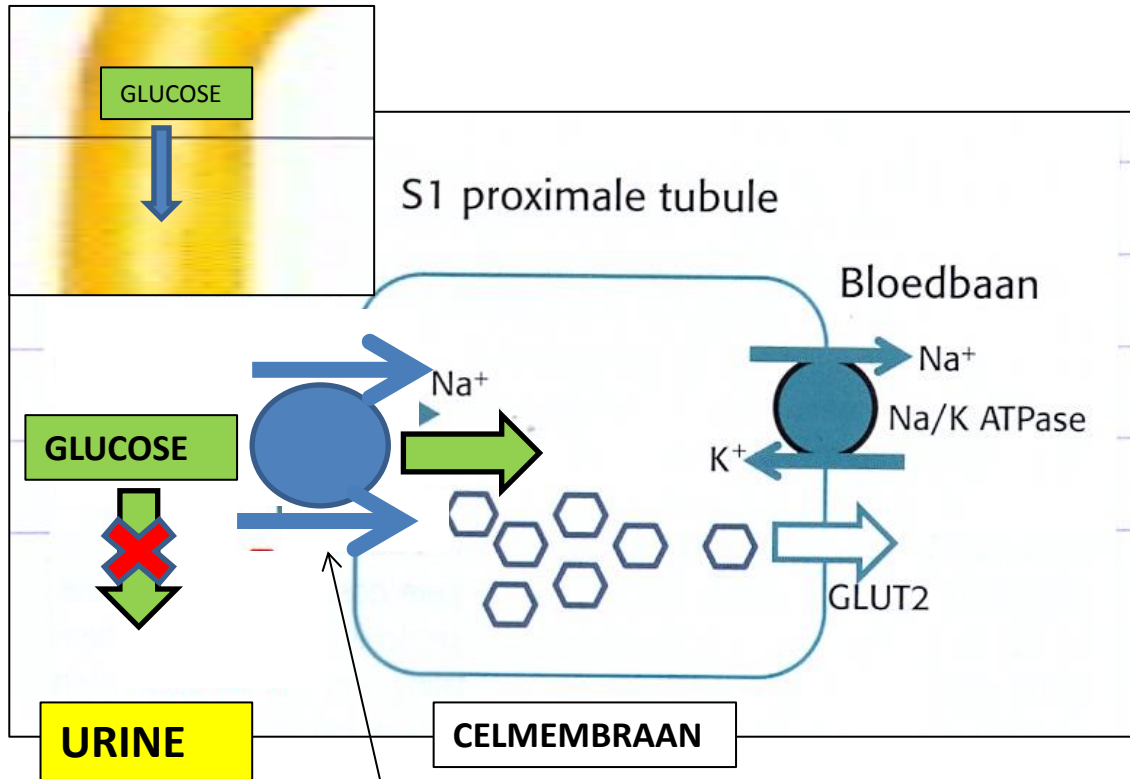
“ POMPJES BLOKKEREN DIE GLUCOSE TERUG OPNEMEN”

SGLT2= “GLUCOSE POMPJE”

“SUIKERPLASPIL”



SGLT2: Verantwoordelijk voor 90 % van de heropname van glucose thv de nier.

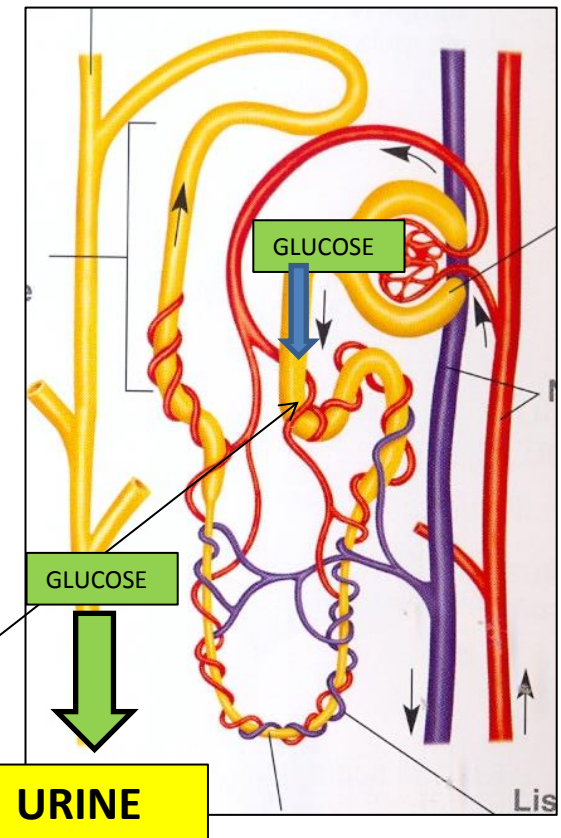
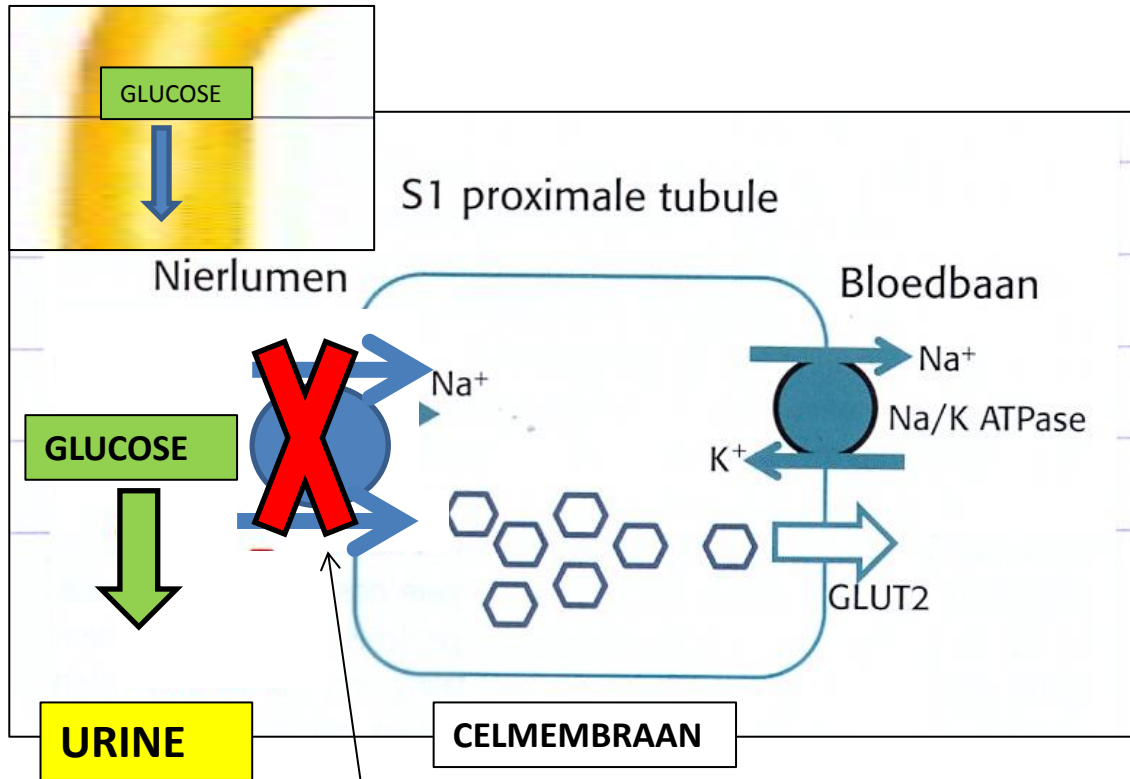


SGLT2= "GLUCOSE POMPJE"

EDDY FOULON



BIJ BLOKKERING VAN HET SGLT2 POMPJE GAAT GLUCOSE VERLOREN IN DE URINE.

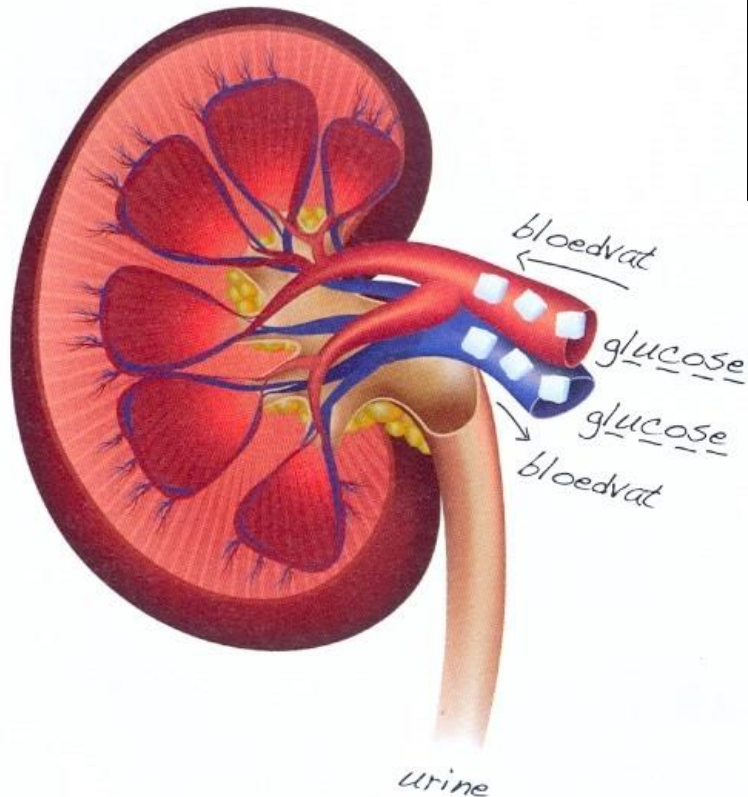


SGLT2= "GLUCOSE POMPJE"

EDDY FOULON



NORMALE SITUATIE

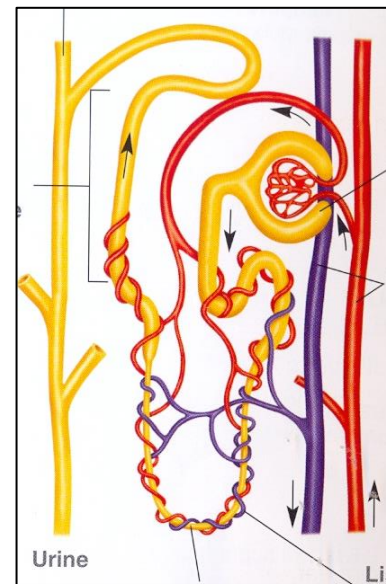


BIJ GEZONDE PERSONEN MET NORMALE BLOEDGLUCOSEWAARDEN:

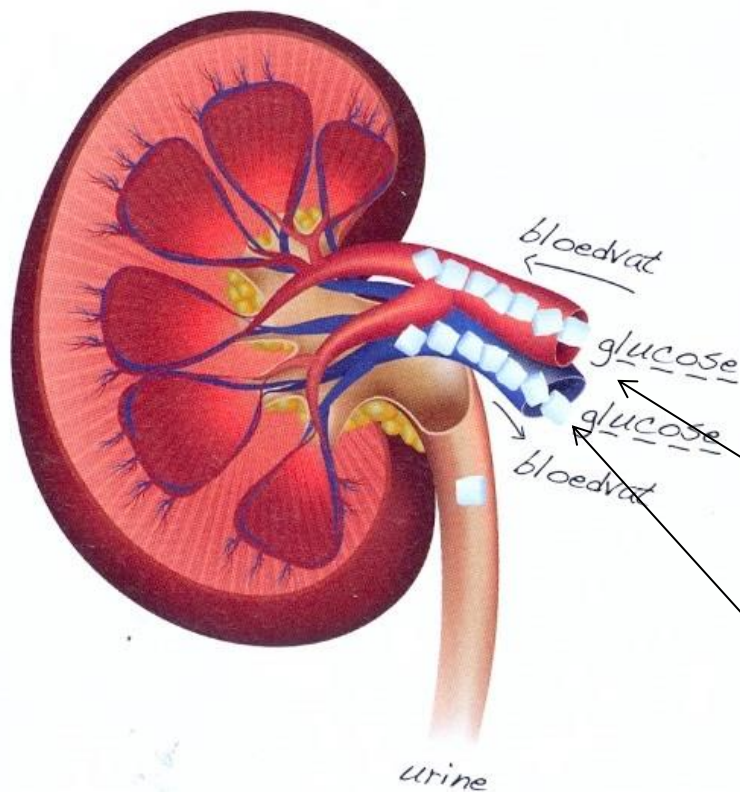
-> ALLE GLUCOSE GERECYCLEERD
(TERUG OPNAME IN BLOED)

HET LICHAAM WIL ZUINIG OMSPRINGEN
MET ZIJN ENERGIEBRONNEN.

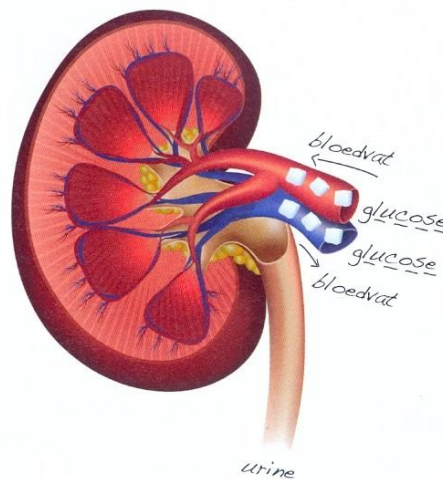
TUBULAIR TRANSPORTMAXIMUM
180 GRAM PER DAG



TYPE 2 DIABETES.



NORMALE SITUATIE



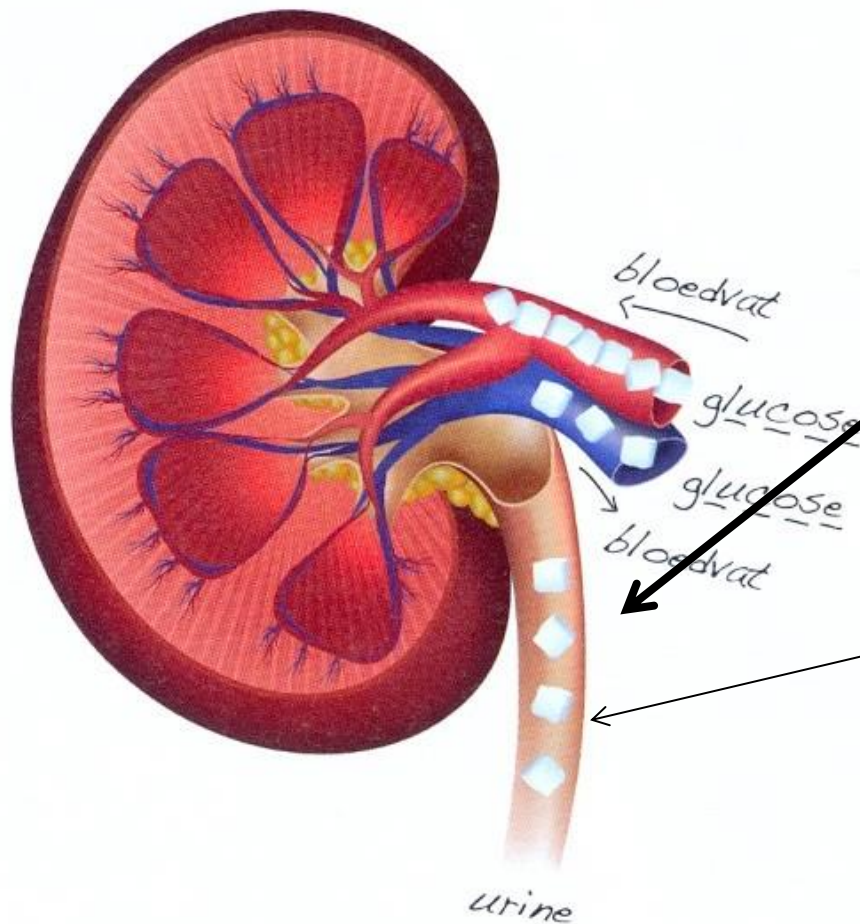
MEER GLUCOSE IN BLOED.

MEER SGLT2 EIWITPOMPJES

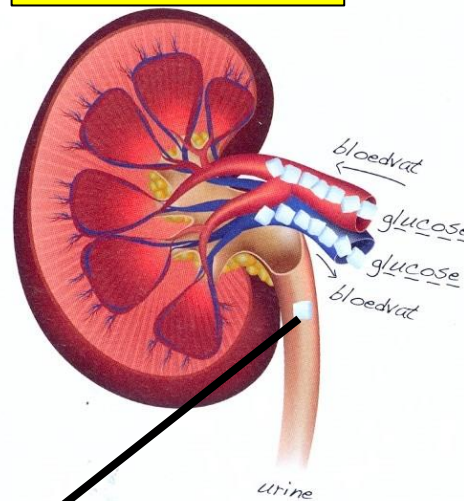
MEER GLUCOSE HEROPNAME



BLOKKERING HEROPNAME GLUCOSE (SGLT2 REMMER)



TYPE 2 DIABETES.



BLOKKERING HEROPNAME GLUCOSE.

MEER UITSCHIEDING VIA URINELEIDER

DALING BLOEDGLUCOSEWAARDEN.



DAPAGLIFOZINE (FORXIGA)
CANAGLIFOZINE (INVOKANA)
EMPAGLIFOZIN (JARDIANCE) (Boehringer Ingelheim)

SERGLIFOZINE

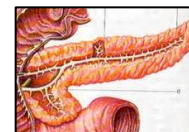
Reeds eerste fase resultaten gepubliceerd.

In verdere onderzoeksfase: voorbehouden voor behandeling **obesitas**.

Bij proefdieronderzoek:

- verbeterde glycemiecontrole.
- positieve evolutie insulineresistentie.
- béta cellen pancreas langer bewaard.
- daling TG spiegels

I.R.



VOORDELEN.

DALING BLOEDGLUCOSE NOOIT ZO STERK DAT **HYPOGLYCEMIE** VEROORZAAKT WORDT!

DALING VERLOOPT IMMERS ONAFHANKELIJK VAN INSULINE.

GEWICHTSVERLIES: -> GEMIDDELD 2 TOT 5 KG.

BEHANDELDE PERSONEN: 60 TOT 80 GRAM GLUCOSEVERLIES PER DAG.

= VERLIES VAN 300 KILOCALORIEËN.

SERGLIFOZINE: INDICATIE OBESITAS (IN ONDERZOEK)

DUIDELIJKE DALING SYSTOLISCHE BLOEDDRUK BIJ TYPE-2 DIABETES.

VERKLARING? -> VOORLOPIG GEEN.



NADELEN.

2 X ZOVEEL INFECTIES URINEWEGEN EN GENITALIËN

GLUCOSE IS DE IDEALE GROEIOMGEVING VOOR ONGEWENSTE BACTERIËN EN SCHIMMELS.

AANWEZIGE NIERPROBLEMEN = C.I.

WERKING GLIFOZINES IS GEBASEERD OP GOEDE NIERFILTERS.

VERHOOGDE UITSCHIEDING WATER

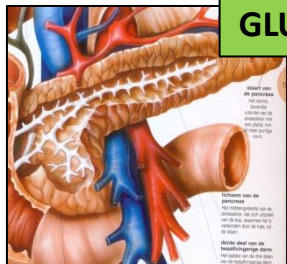
VERHOOGD RISICO UITDROGING. !

COMBINATIE MET DIURETICA: RISICO LAGE BLOEDDRUK.



EDDY FOULON





GLUT 2

PANCREAS

SULFONYLUREA
INCRETINES

(1)

WE HEBBEN NU GENEESMIDDELEN DIE:

-> MEER INSULINE AANMAKEN (1)

-> INSULINE BETER LATEN WERKEN (2)

-> GLUCOSE DOEN DALEN :

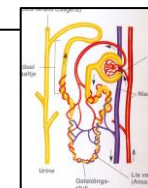
-> VIA DARM: GLUCOBAY (3)

-> VIA NIER: GLIFOZINES (4)

(2)

(3)

(4)



INSULINE

GLITAZONEN

(2)

(2)

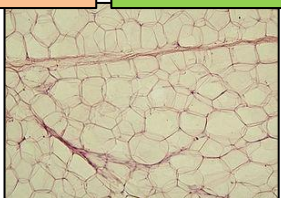
METFORMINE
(GLUCOPHAGE)

GLITAZONEN

(2)

I.R.

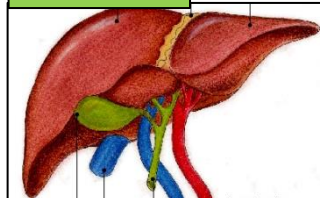
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

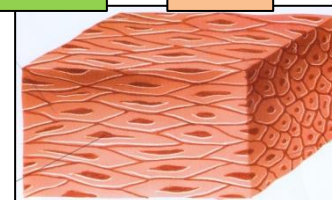
I.R.



LEVER

GLUT 4

I.R.



SPIERCELLEN



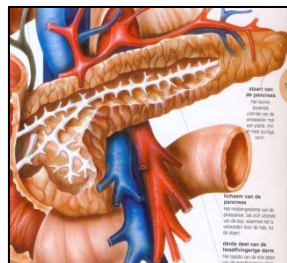
MEDICATIEBOX.

**PLOEGBAZEN RAKEN MAKKELIJKE OP HUN WERKPLAATS +
ZE ZIJN MET VOLDOENDE +
WERKLAST IS VERMINDERD.**

NU NOG ONS “WEGENNET” ONDERHOUDEN.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.





PANCREAS

ALS DE INSULINEPOORTJES NIET GOED MEER WERKEN.

SLIJTAGE.



I.R.

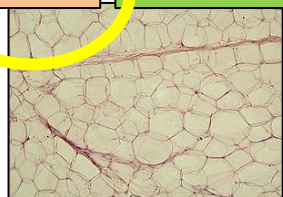
PLOEGBAZEN KRIJGEN DE POORT VAN DE WERKPLAATS MOEILIJK OPEN.

INSULINE

HOE KAN DIT OPGELOST WORDEN?

I.R.

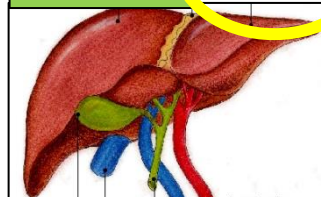
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

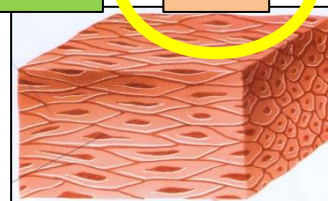
I.R.



LEVER

GLUT 4

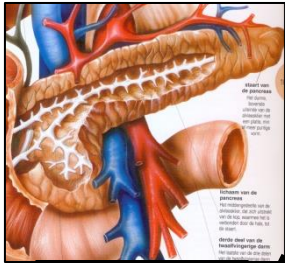
I.R.



SPIERCELLEN

SLIJTAGE: LEEFTIJD, BUIKVET, TE WEINIG BEWEGING, ROKEN....





PANCREAS

ALS DE INSULINEPOORTJES NIET GOED MEER WERKEN.



I.R.

PANCREAS MAAKT MEER INSULINE (PLOEGBAZEN) AAN.

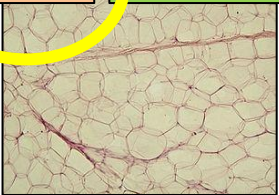
HYPERINSULINEMIE.

INSULINE



I.R.

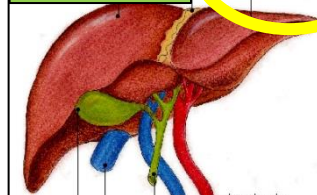
GLUT 4



VETWEEFSEL

GLUT 2

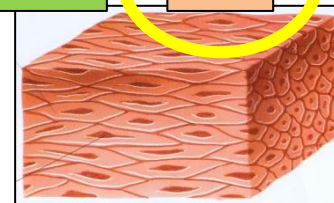
I.R.



LEVER

GLUT 4

I.R.



SPIERCELLEN



GEVOLGEN HYPERINSULINEMIE (te veel insuline in het bloed)

INSULINE RESISTENTIE

I.R.

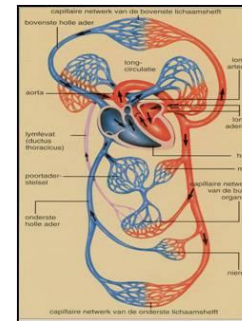
Insuline"poortjes" RAKEN "DOWN".
Glucose kan nog minder in de cellen.



1

REACTIE LICHAAM MET VERHOOGDE "ALERTHEID"

"Stressvermogen" van het lichaam in alarmtoestand.
-> Verhoogde druk op het bloedvatenstelsel



2

VERMINDERDE ZOUT (Na) UITSCHIEDING DOOR DE NIER.

3

MEDICATIE TEGEN
HOGE BLOEDDRUK

Verhoogde bloeddruk

2

+

3



WELKE MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK BIJ DIABETES?

ACE-INHIBITOREN



ANGIOTENSINOGEEN

ANGIOTENSINE II



WELKE MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK BIJ DIABETES?

ACE-INHIBITOREN

STUDIES:
-> SIGNIFICANTE DALING **TOTALE MORTALITEIT.**
-> SIGNIFICANTE DALING **CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT.**

GROEIFACTOR
-> LV HART
-> VASCULAIR ENDOTHEEL.

NIERPROTECTIEF!



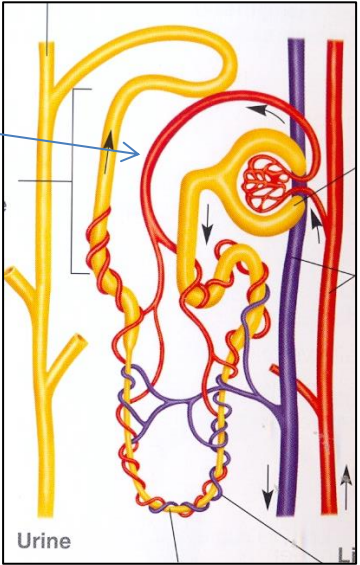
ACE-INHIBITOREN : EERSTE KEUS BIJ DIABETICI!



NEVENWERKING: PRIKKELHOEST.



-> OVERSCHAKELING OP SARTANEN.



ANGIOTENSINE II: vasoconstrictie.
Pg: : vasodilatatie!



WELKE MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK BIJ DIABETES?

SARTANEN

CANDESARTAN



EPROSARTAN



IRBESARTAN



TELMISARTAN



OLMESARTAN



TELMISARTAN



LOSARTAN



ANGIOTENSINOGEEN



ANGIOTENSINE II



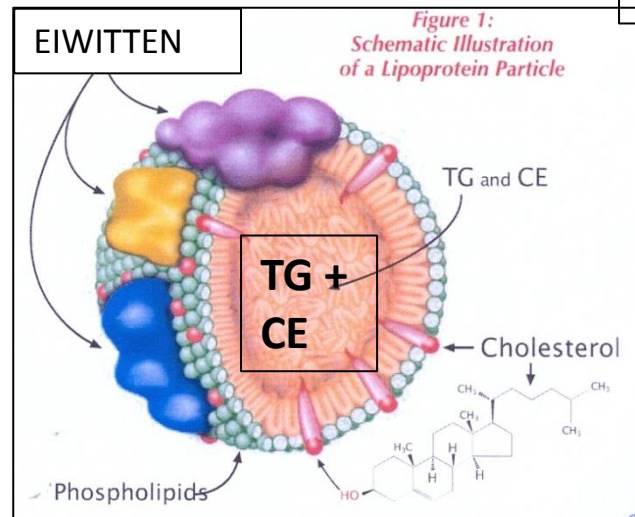
MEDICATIEBOX.

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.

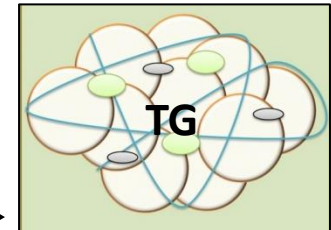
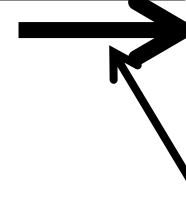


LEVER



VLDL-CHOLESTEROL

AFGIFTE VET
(TG) AAN
VETCEL



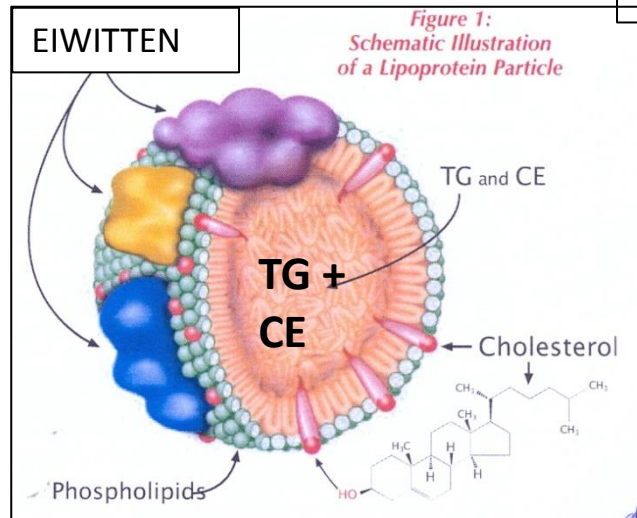
VETCELLEN

INSULINE NODIG VOOR
AFSPLITSING (LPL)

MEER "PLOEGBAZEN" ZIJN NODIG (x3) OM VET IN DE VETCEL TE KRIJGEN.

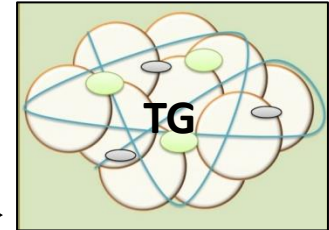


LEVER



VLDL-CHOLESTEROL

AFGIFTE VET
(TG) AAN
VETCEL



VETCELLEN

INSULINE NODIG VOOR
AFSPLITSING (LPL)

BIJ TEKORT AAN INSULINE

VLDL MINDER AFGIFTE TG.

MEDICATIE TEGEN TE
HOGE VETSPIEGELS.

HOGERE VETSPIEGELS



TG: < 150 MG/DL

FENOFIBRAAT



CIPROFIBRAAT



BEZAFIBRAAT



CEDUR

EULITOP



MEDICATIEBOX.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.

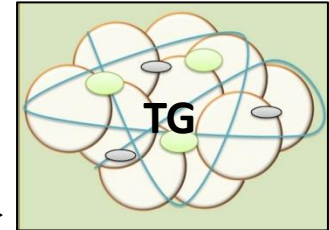


LEVER



PAI-1

AFGIFTE VET
(TG) AAN
VETCEL



VETCELLEN

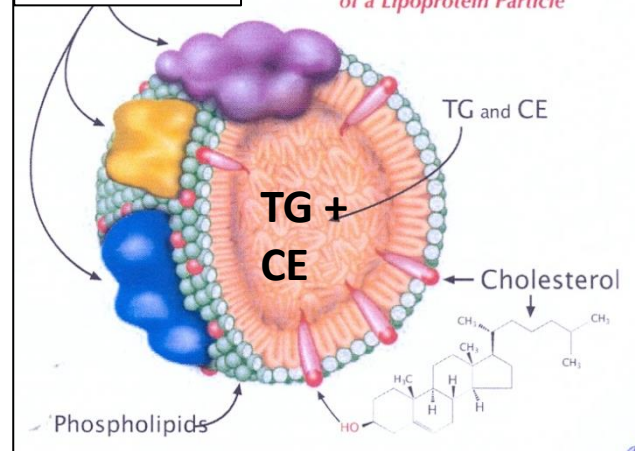
INSULINE NODIG VOOR
AFSPLITSING (LPL)

BIJ TEKORT AAN INSULINE

VLDL MINDER AFGIFTE TG.

EIWITTEN

Figure 1:
Schematic Illustration
of a Lipoprotein Particle



VLDL-CHOLESTEROL

HOGERE VETSPIEGELS
(VLDL).

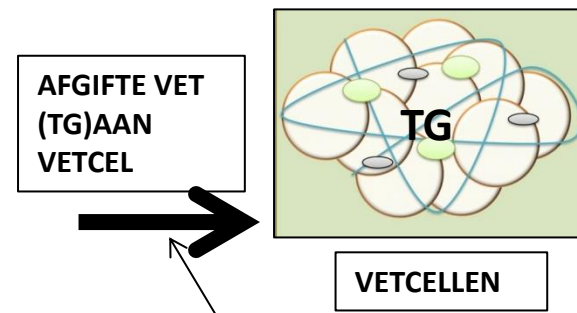
-> AUTOMATISCH STIJGING PAI-1.

BLOEDVERDUNNERS AANGEWEEZEN.

VERHOOGDE BLOEDSTOLLING.

-> AUTOMATISCH STIJGING PAI-1.

HOGERE VETSPIEGELS
(VLDL).



**INSULINE NODIG VOOR
AFSPLITSING (LPL)**

BIJ TEKORT AAN INSULINE

VLDL MINDER AFGIFTE TG.



ACETYLSALICYLZUUR (ASPIRINE)

**ACETYLSALICYLZUUR VOORKOMT IN LAGE DOSIS (80 MG – 160 MG)
DAT DE BLOEDPLAATJES AAN ELKAAR KLEVEN .**



Pharmalabo



Pharmalabo



Pharmalabo

NIET AANGEWEZEN IN DE PRIMAIRE PREVENTIE.

WEL AANGEWEZEN IN SECUNDAIRE PREVENTIE.

ANTIAGGREGANTIA.



BLOEDVERDUNNERS. (ANTI-AGGREGANTIA)

CLOPIDOGREL



PRASUGREL



TICLOPIDINE



MEDICATIEBOX.

BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.

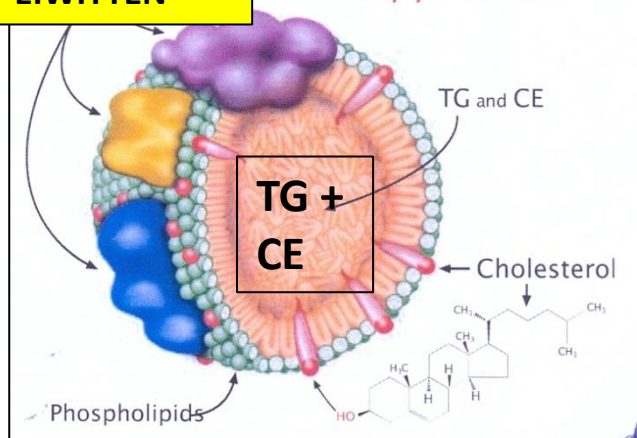


Teveel glucose bindt aan eiwitten (cholesterol) -> "Versuikerde cholesterol"



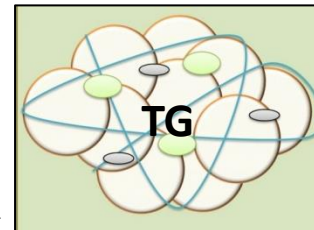
**VERSUIKERDE
EIWITTEN**

Figure 1:
Schematic Illustration
of a Lipoprotein Particle



VLDL-CHOLESTEROL

**AFGIFTE VET
(TG)AAN
VETCEL**

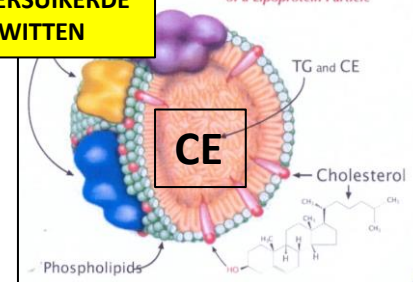


VETCELLEN

**LDL-
CHOLESTEROL**

**VERSUIKERDE
EIWITTEN**

Figure 1:
Schematic Illustration
of a Lipoprotein Particle



BLIJFT OVER.



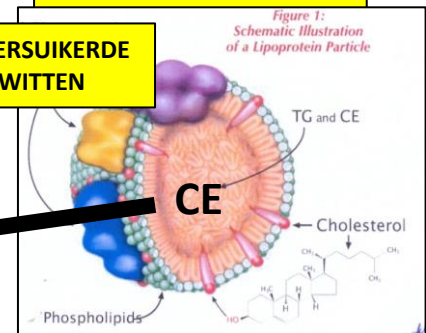
Versuikerde cholesterol is “denser” en oxideert gemakkelijker -> blijft meer kleven aan de bloedvaten!

VERSUIKERDE

LDL-
CHOLESTEROL

VERSUIKERDE
EIWITTEN

AFGIFTE CHOLESTEROL
AAN WEEFSELS.

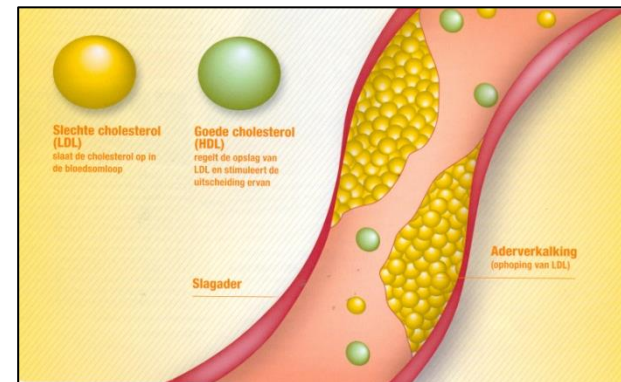
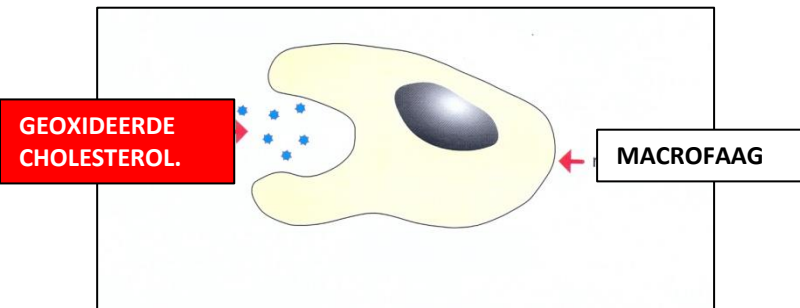


BLIJFT OVER.



GEOXIDEERDE LDL-CHOLESTEROL -> MOEILIJKE OPNAME IN WEEFSELS.

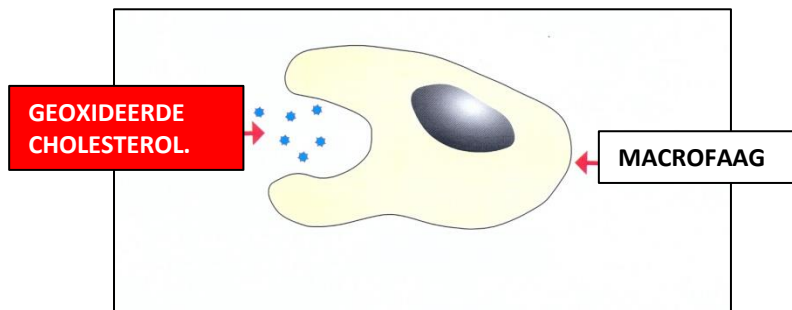
ONZE “OPRUIMCELLEN” VAN HET IMMUUNSYSTEEM KOMEN IN ACTIE.



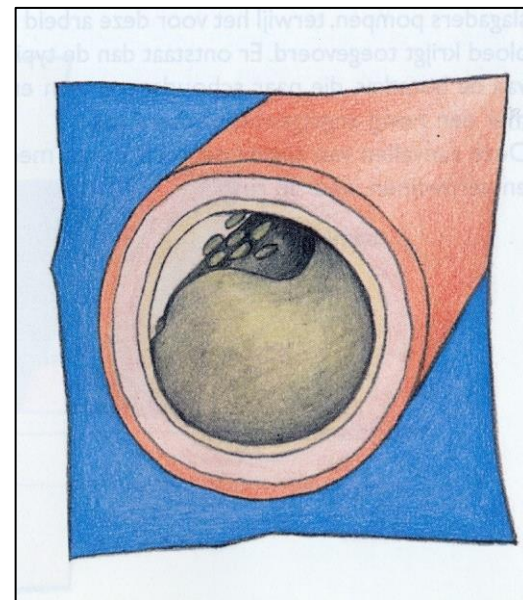
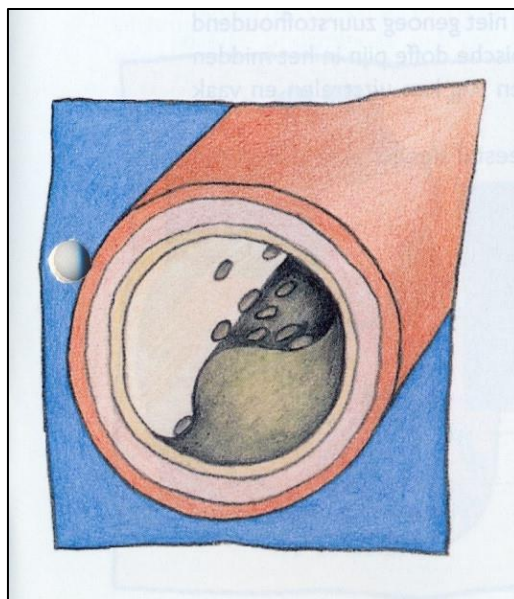
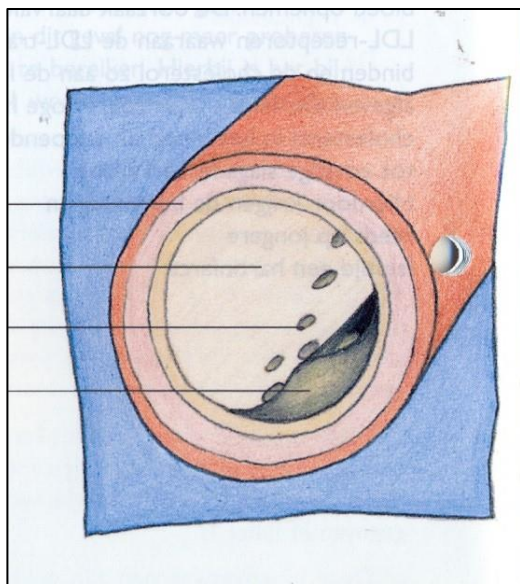
DALING BLOEDFLOW!



**BIJ TEVEEL CHOLESTEROL: DE MACROFAGEN “ETEN ZICH TE PLETTER”
EN VERANDEREN IN “SCHUIMCELLEN”**



We krijgen neerslag (“plaquevorming”) in de bloedvaten.



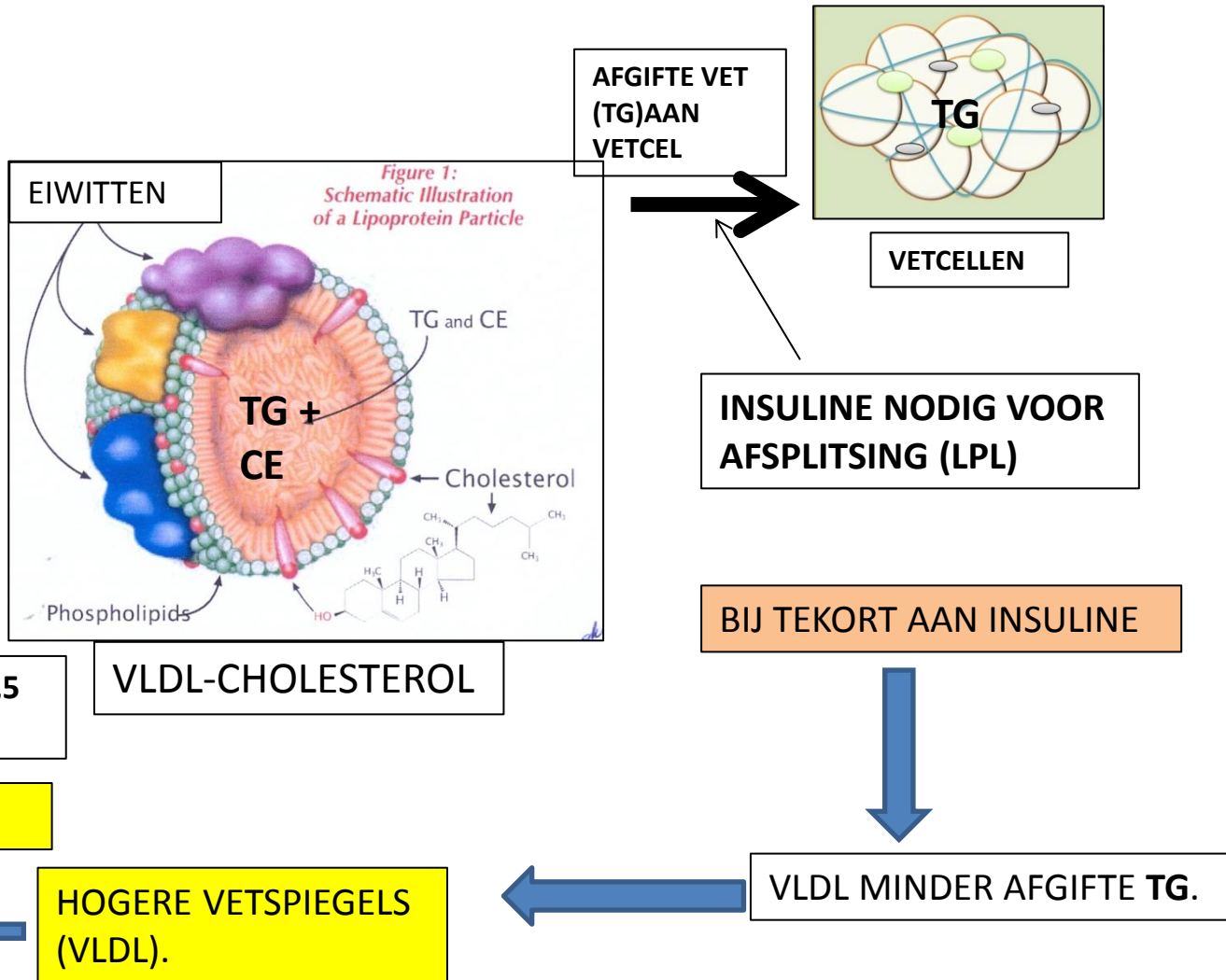
VERHOUDING TOTAAL CHOLESTEROL/ HDL-CHOLESTEROL MOET : < 3,5

LEVER



VERHOUDING: TOTAAL-C/ HLD- C :< 3,5
B.V. 140 - 40

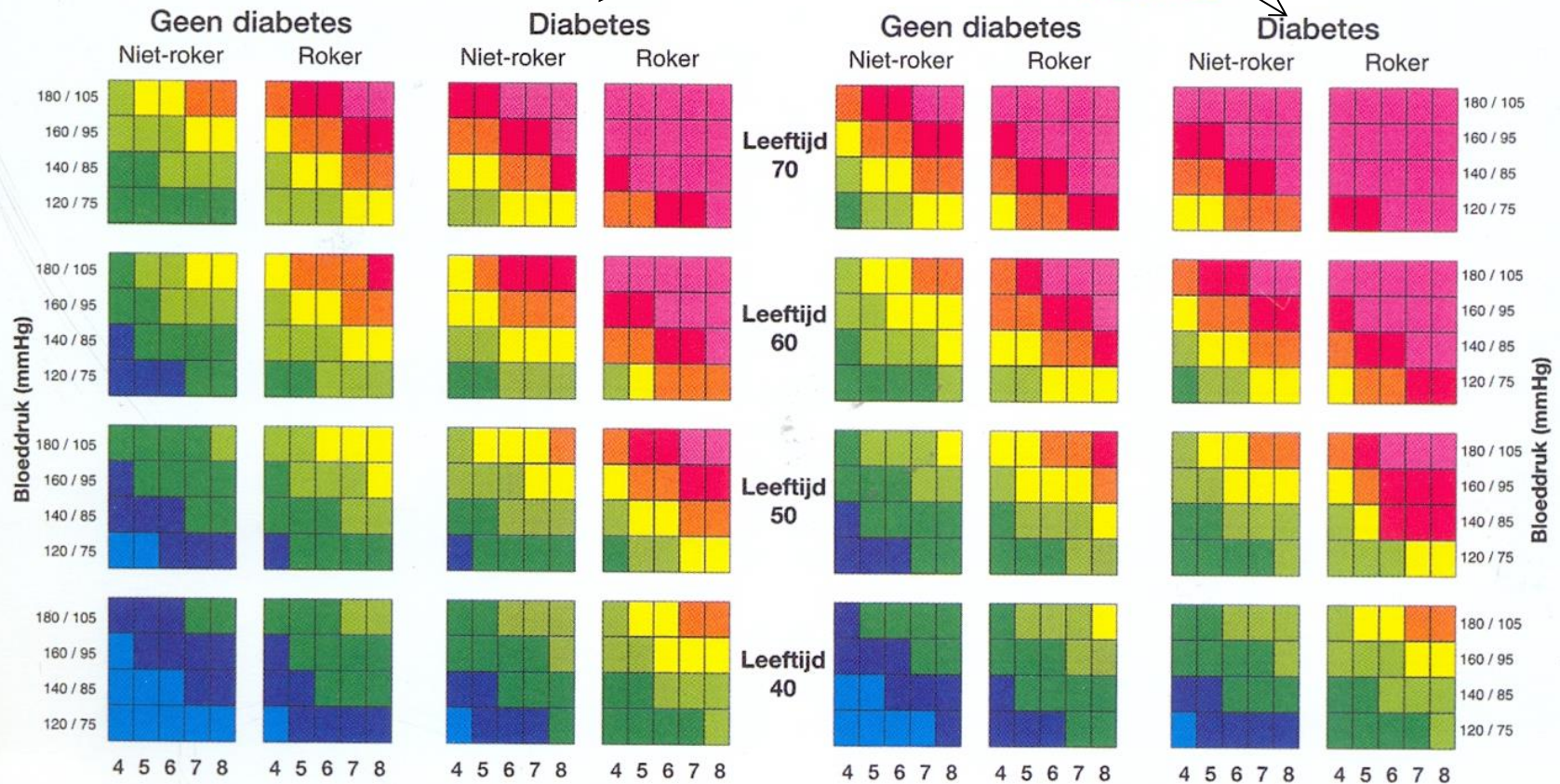
-> AUTOMATISCH LAGERE HDL-C!



DIABETES IS RISICOFACITOR OP ZICHZELF VOOR CARDIOVASCULAIRE AANDOENING.

Vrouwen

Mannen



TOTAAL CHOLESTEROL / HDL CHOLESTEROL

TOTAAL CHOLESTEROL / HDL CHOLESTEROL

MOET < 3,5

RISICONIVEAU. Risico in % van het optreden van een cardiovasculaire aandoening op 5 jaar.

>30% 25-30% 20-25% 15-20 10-15% 5-10% 2,5-5% <2,5%

Bron: Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. Rodney Jackson. BMJ 2000; 320 : 709-710.



MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL.

ATORVASTATINE



PRAVASTATINE



FLUVASTATINE



ROSUVASTATINE



SIMVASTATINE



EZETIMIBE



MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL.

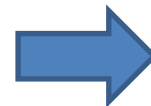
EZETIMIBE



SIMVASTATINE



+



EZETIMIBE

SIMVASTATINE

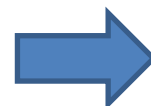
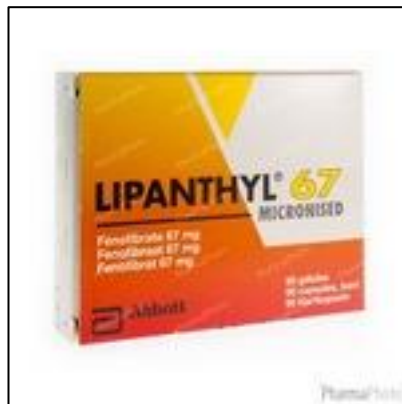


PRAVASTATINE



+

FENOFIBRAAT



PRAVASTATINE

FENOFIBRAAT



MEDICATIEBOX.

**PLOEGBAZEN RAKEN MAKKELIJKER OP HUN WERKPLAATS +
ZE ZIJN MET VOLDOENDE +
WERKLAST IS VERMINDERD.
WEGENNET ONDERHOUDEN.**

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL
BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.

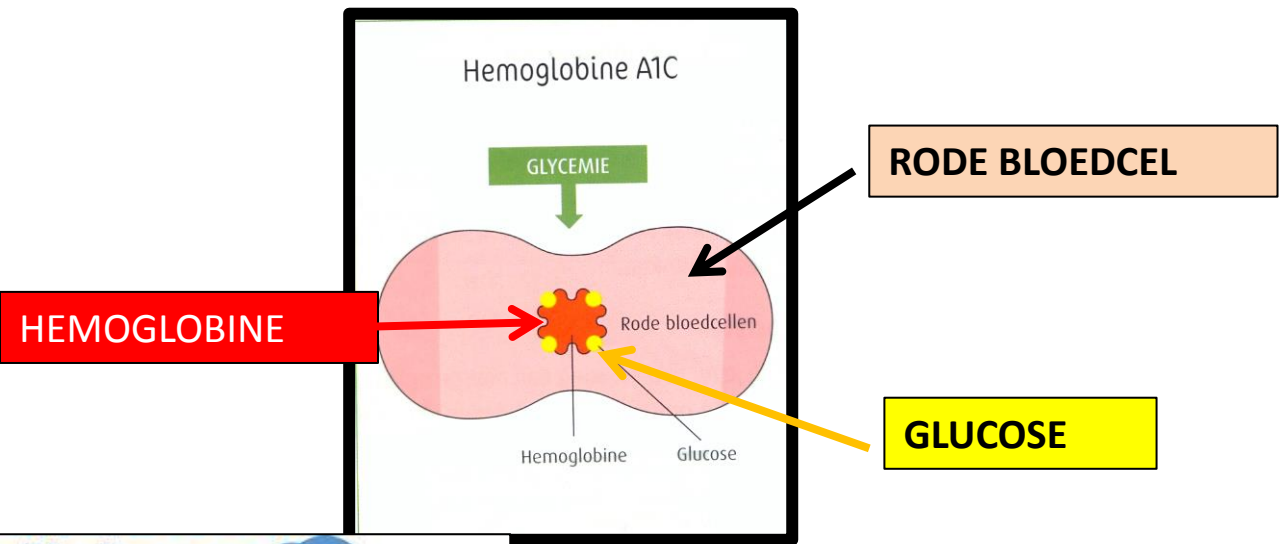
KLEINE BLOEDVATEN (microvasculair)

Teveel glucose bindt aan eiwit **hemoglobine**

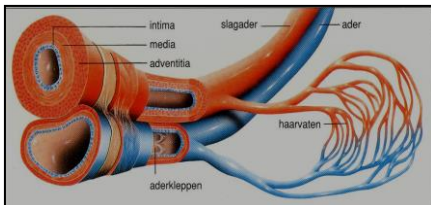
LEVENSDUUR RODE BLOEDCEL: 3 MAAND.

HbA1C: IS WEERGAVE VAN DE “ VERSUIKERING” VAN HET HEMOGLOBINE.

HbA1C: NORMAAL TUSSEN 4 – 6%



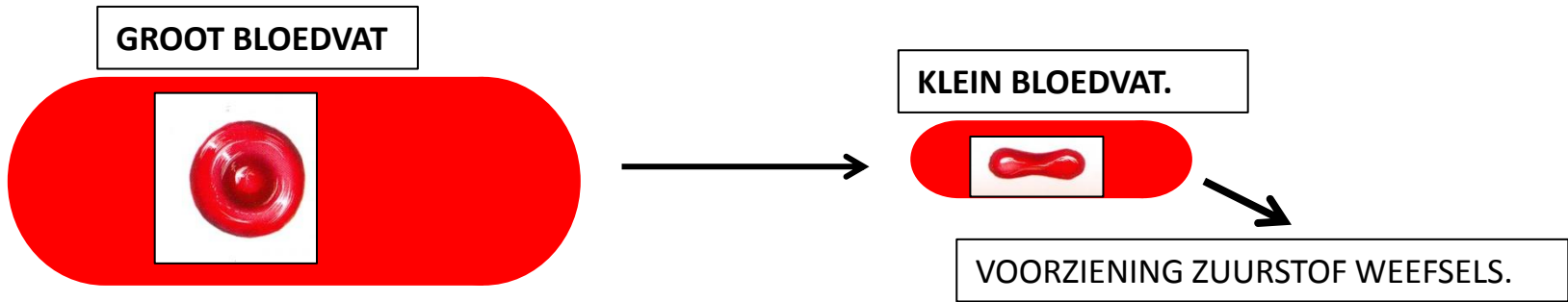
RODE BLOEDCEL



**DE DOORSNEDE VAN DE KLEINSTE HAARVAATJES IS
KLEINER DAN DE DIAMETER VAN EEN RODE BLOEDCEL!**

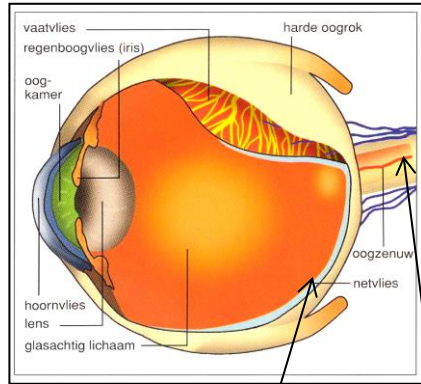


**HOE HOGER DE HbA1c (VERSUIKERING)
HOE MINDER DE RODE BLOEDCEL ZICH KAN AANPASSEN AAN DE DIAMETEROPENING VAN HET BLOEDVAT**



Teveel glucose bindt aan hemoglobine

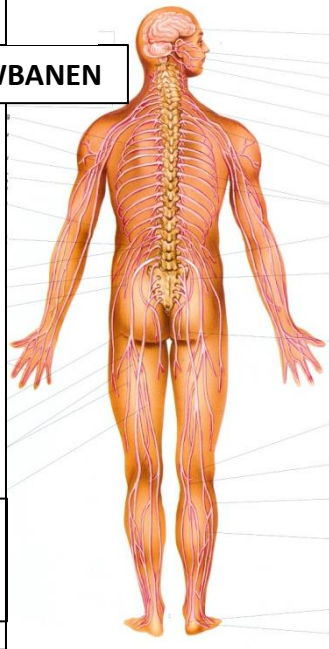
OOG



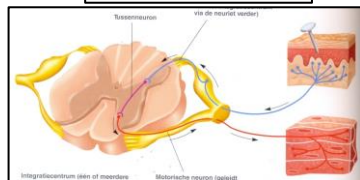
Ter hoogte van het netvlies en de oogzenuw

RETINOPATHIE.
(ziekte van de retina = netvlies)

ZENUWBANEN

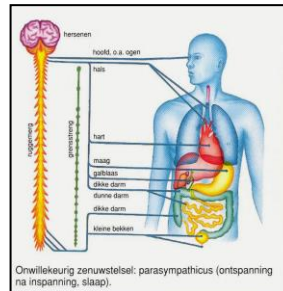


SENSORISCH

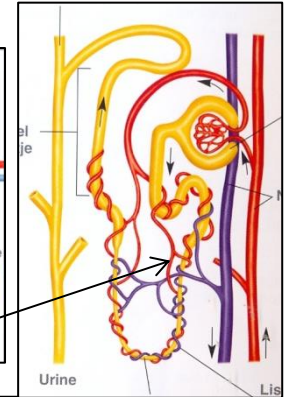
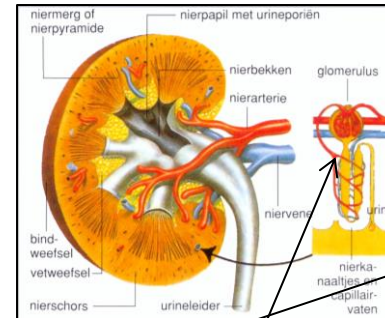


MOTORISCH

AUTONOOM



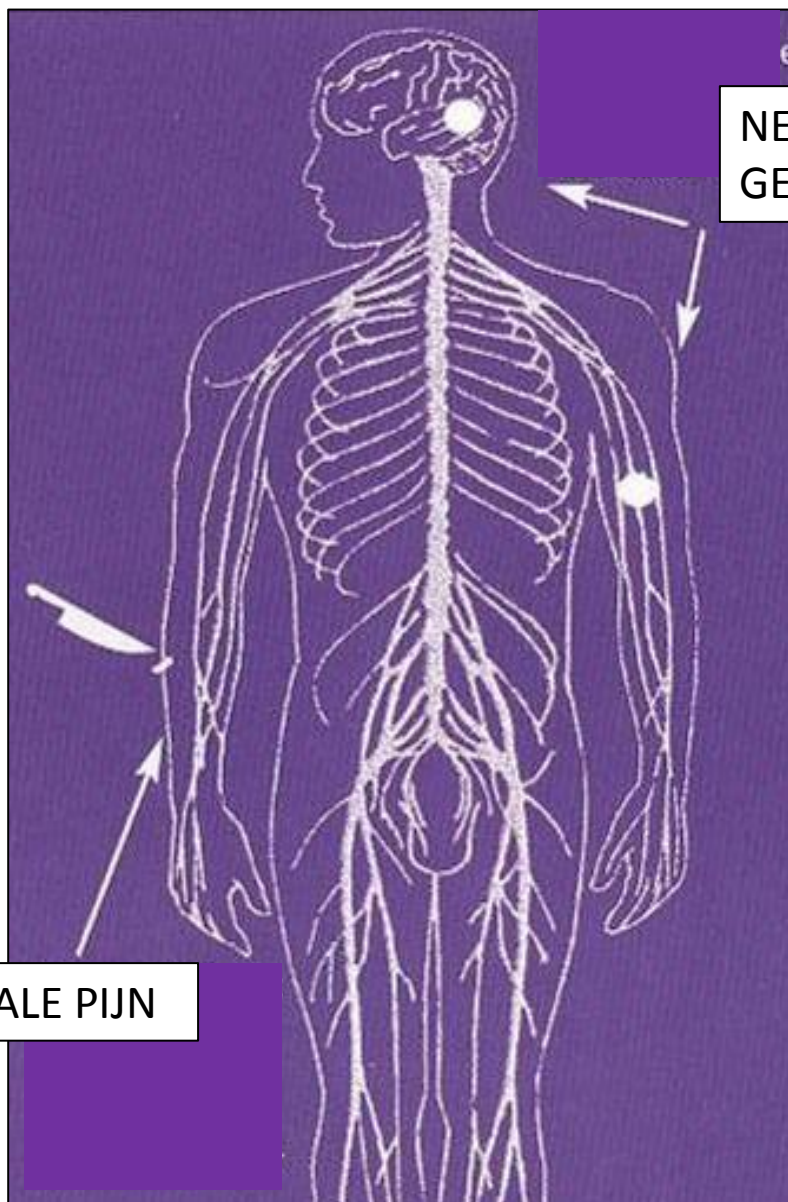
NIER



KLEINE BLOEDVAATJES DIE NIERFILTER VERLATEN.

NEFROPATHIE:
(ziekte van het nefron = nierfilter)





NEUROPATISCHE PIJN:
GEEN ZICHTBAAR LETSEL!

**MEDICATIE TEGEN
NEUROPATISCHE PIJN.**

NORMALE PIJN



MEDICATIE TEGEN NEUROPATHISCHE PIJN.

DULOXETINE



ANTIDEPRESSIVUM.

MISSELIJKHEID,
MONDDROOGTE,
SLAPERIGHEID,
HOOFDPIJN

AMITRYPTILINE



TC -ANTIDEPRESSIVUM.

GEWICHTSTOENAME,
SLAPERIGHEID,
HARTGELEIDINGSSTOORNISSEN,
MONDDROOGTE,
GASTROPARESE..

PREGABALINE



ANTI-EPILEPTICUM

GABAPENTINE



GEWICHTSTOENAME,
DUIZELIGHEID,
SLAPERIGHEID,
TREMOR,
VISUSSTOORNISSEN.



MEDICATIEBOX.

NU NOG HET RIJGEDRAG!

MEDICATIE TEGEN TE NEUROPATISCHE PIJN.

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL

BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.



Algemeen: STOORNISSEN GROTE BLOEDVATEN:

- Progressief met **leeftijd** : 60 j: 5 – 10 %
: 85 j: 50 – 60%

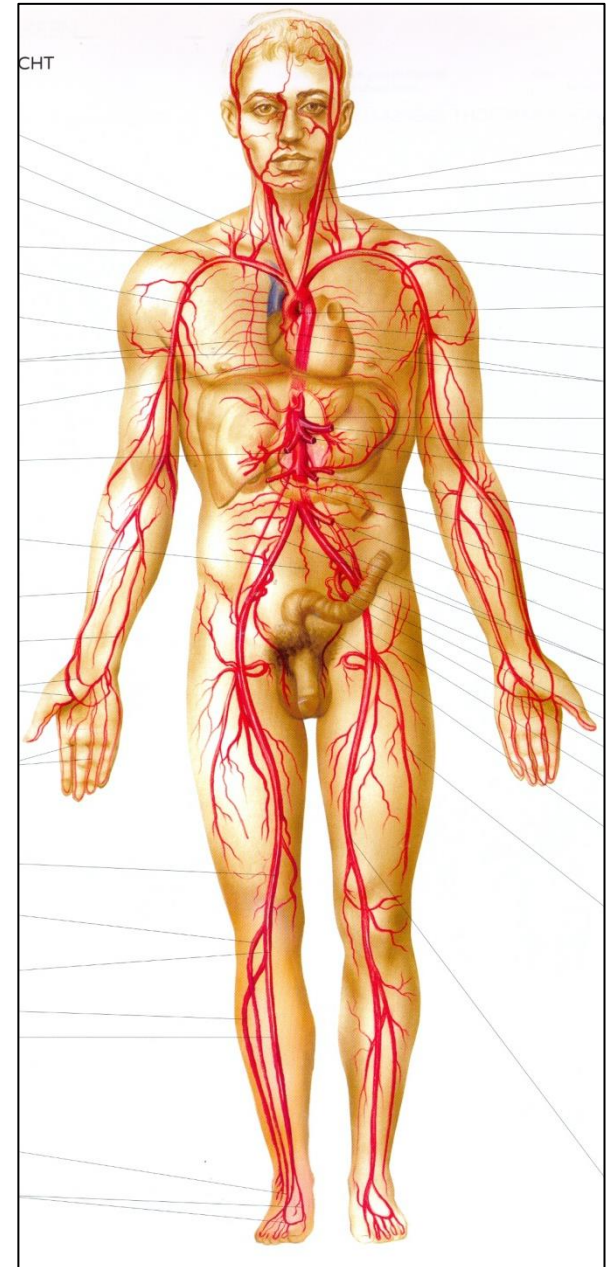
- **Rokers: 3 tot 6 x meer risico**

- **Diabetici: 3,08 x meer risico**

- Verhoogde **bloeddruk**: 4 x meer risico

- Verhoogde **cholesterol**: 4 x meer risico.

! INSULINEPOORTJES!



LEEFSTIJL:



I.R.

ROKEN:

- > NUMMER 1 RISICOFACITOR VOOR HART- EN VAATZIEKTEN.
- > NEGATIEVE IMPACT OP DE INSULINEGEVOELIGHEID.

MEDICATIE + ROOKSTOPBEGELEIDING



VARENICLINE

Vermoeden verhoogd risico
cardiovasculaire events!



BUPROPION

Antidepressivum

MEDICATIEBOX.

+ LEEFSTIJL

ROOKSTOP. (MEDICATIE?) (BEGELEIDING)

MEDICATIE TEGEN TE NEUROPATISCHE PIJN.

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL

BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.



PREVENTIEVE MAATREGELEN: LEEFSTIJL

ROOKSTOP

BEWEEG REGELMATIG.

POSITIEF EFFECT OP SUIKERWAARDEN (INSULINEPOORTJES WERKEN BETER)

POSITIEF EFFECT OP HDL-C.

GEWICHT ONDER CONTROLE.

IDEAAL BMI < 25.

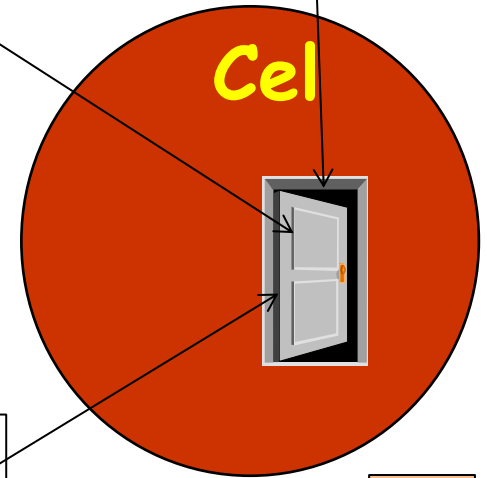
BIJ OVERGEWICHT: MINSTENS 5 – 10 % GEWICHT VERLIEZEN.

BUIKVET: VERHOOGD RISICO HART EN VAATZIEKTEN.
WERKT IN OP DE INSULINEPOORTJES!

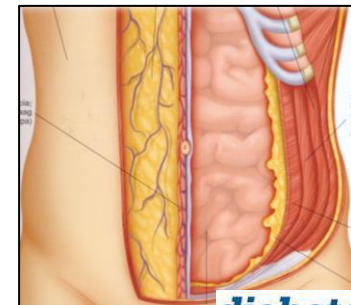


GEEN MEDICATIE!

EDDY FOULON



I.R.



MEDICATIEBOX.

+ LEEFSTIJL

BEWEGING + GEWICHTSCONTROLE (GEEN MEDICATIE!)

ROOKSTOP. (MEDICATIE?) (BEGELEIDING)

MEDICATIE TEGEN TE NEUROPATISCHE PIJN.

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL

BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

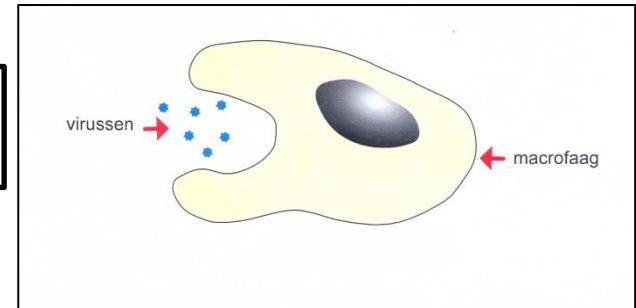
MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.



IMMUNOLOGISCH SYSTEEM = onze natuurlijke verdediging.

-Immunologisch systeem van diabetes gaat achteruit.

-Reden:



Verminderde activiteit leucocyten (witte bloedcellen)

- Daling chemotaxie (beweging naar de infectie)
- Daling fagocytose ("oppeuzelen" bacterie)

-> **Daling antibacteriële en antivirale activiteit.**



IMMUNOLOGISCH SYSTEEM = onze natuurlijke verdediging.

-Immunologisch systeem van diabetes gaat achteruit.

-**Gevolg**: meer kans op infecties.

: Minder vlugge genezing infecties.

P.s: Steeds terugkerende ontstekingen (b.v. blaas) kunnen wijzen op diabetes.

WONDVERZORGING!

GRIEPVACCINATIE!



MEDICATIEBOX.

+ LEEFSTIJL

**PLOEGBAZEN RAKEN MAKKELIJKE OP HUN WERKPLAATS +
ZE ZIJN MET VOLDOENDE +
WERKLAST IS VERMINDERD +
WEGENNET IS ONDERHOUDEN+
RIJGEDRAG IS COMFORTABEL EN AANGEPAST.
KOETSWERK WAGEN ONDERHOUDEN.**

EXTRA AANDACHT WONDVERZORGING!

VACCINATIES.

BEWEGING + GEWICHTSCONTROLE (GEEN MEDICATIE!)

ROOKSTOP. (MEDICATIE?) (BEGELEIDING)

MEDICATIE TEGEN TE NEUROPATHISCHE PIJN.

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL

BLOEDVERDUNNER.

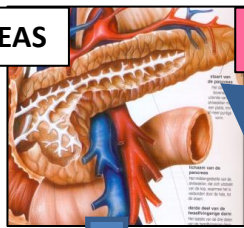
MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

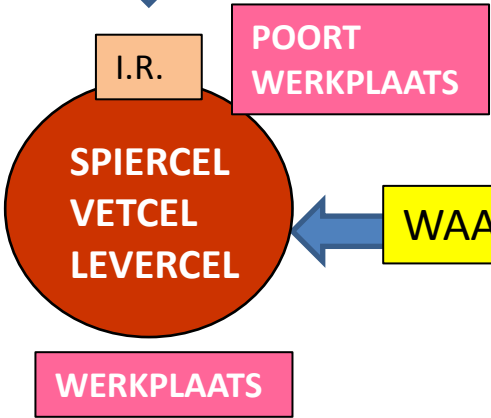
MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.



PANCREAS "SENSOR" WANNEER BEGINT DE VERWERKING?



WIE? INSULINE PLOEGBAZEN



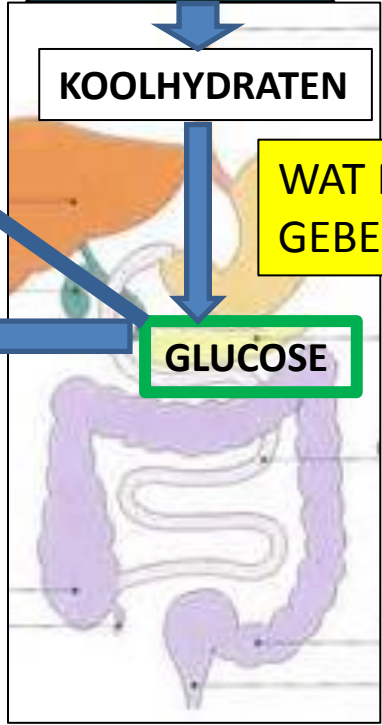
WAAR? TE VERWERKEN



KOOLHYDRATEN

WAT MOET ER GEBEUREN?

GLUCOSE

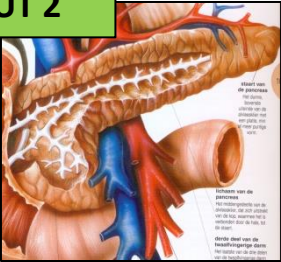


WEGENNET : ONDERHOUDEN + AANGEPAST RIJGEDRAG

WAGEN: PREVENTIEF ONDERHOUD + KOETSWERK.



GLUT 2



GLUT: GLUCOSE "POORTJES"

I.R.: INSULINE "POORTJES"

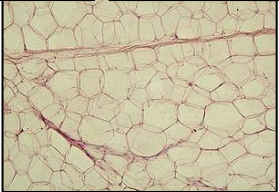
ALS INSULINEPRODUCTIE VOLLEDIG STILVALT:
-> ORALE MEDICATIE HELPT NIET MEER OM INSULINE AAN TE MAKEN
-> WE MOETEN INSULINE TOEDIENEN



PLOEGBAZEN ZELF AANLEVEREN.

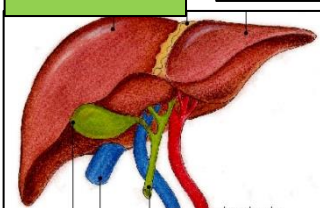
INSULINE

I.R. GLUT 4



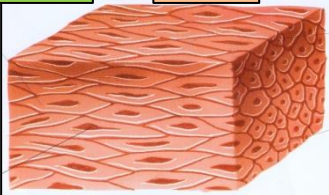
VETWEEFSEL

GLUT 2 I.R.



LEVER

GLUT 4 I.R.



SPIERCELLEN



MEDICATIEBOX.

+ LEEFSTIJL

PLOEGBAZEN VOLLEDIG AANGEBRACHT VAN BUITENUIT!

**WERKLAST IS VERMINDERD +
WEGENNET IS ONDERHOUDEN+
RIJGEDRAG IS COMFORTABEL EN AANGEPAST.
CARROSSERIE ONDERHOUDEN.**

INSULINE

EXTRA AANDACHT WONDVERZORGING!

VACCINATIES.

BEWEGING + GEWICHTSCONTROLE (GEEN MEDICATIE!)

ROOKSTOP. (MEDICATIE?) (BEGELEIDING)

MEDICATIE TEGEN TE NEUROPATISCHE PIJN.

MEDICATIE TEGEN TE HOGE CHOLESTEROL

BLOEDVERDUNNER.

MEDICATIE TEGEN VETTEN (TG).

MEDICATIE TEGEN HOGE BLOEDDRUK.

MEDICATIE TEGEN OVERMAAT GLUCOSE.



HOE ZIET INSULINE ERUIT?

HOE IS INSULINE SAMENGESTELD?

WAT IS HET VERSCHIL TUSSEN INSULINES?

HOE KOMT HET DAT SOMMIGE INSULINES LANGER WERKEN DAN ANDERE?

WELDRA INSULINE ZONDER NAALD ?

APIDRA



ULTRASNEL

ACTRAPID



SNEL.

INSULATARD



INTERMEDIAIR.

LANTUS



LANGWERKEND.

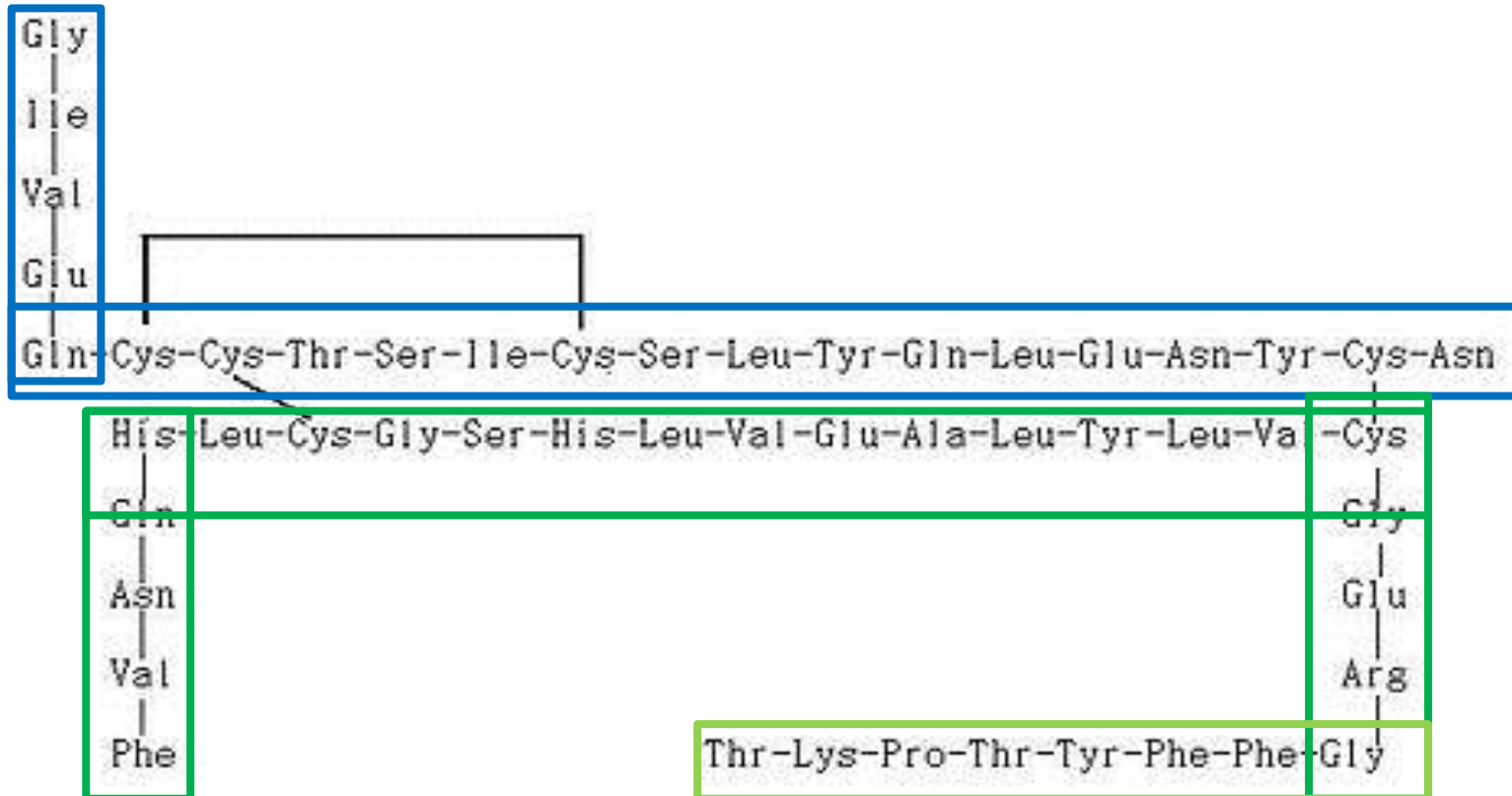


INSULINE BESTAAT UIT 2 KETENS AMINOZUREN (A + B)

A

21 AMINOZUREN

PEPTIDE



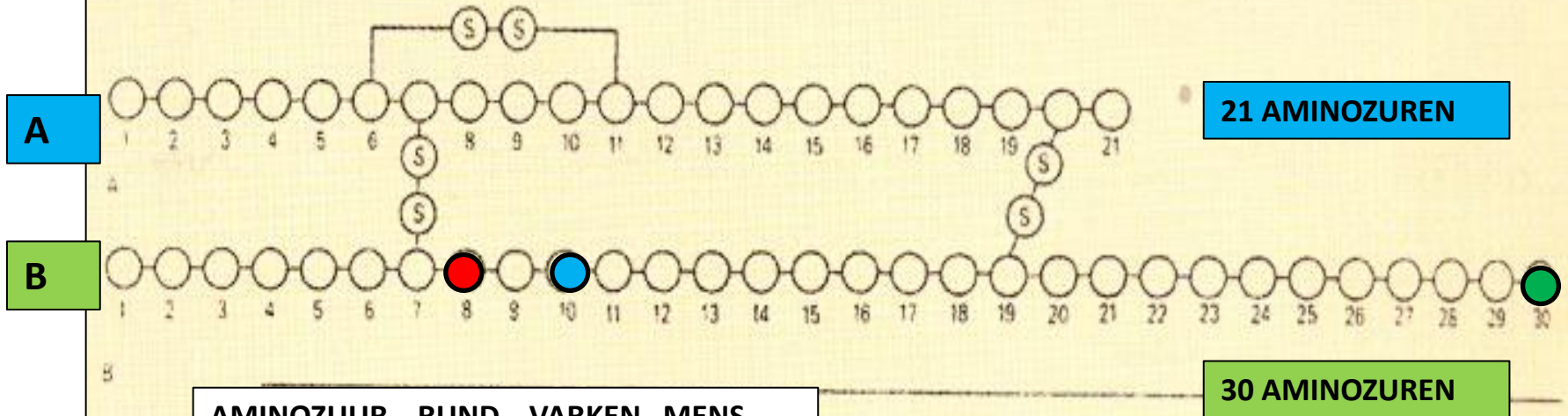
B

30 AMINOZUREN



1921: klinisch nut insuline aangetoond. (Banting en Best) -> eerste insulines:
-> **gezuiverde vormen uit pancreas runderen en varkens.**

VERSCHILLEN TUSSEN HUMANE-, VARKENS-, EN RUNDSINSULINE.



AMINOZUUR	RUND	VARKEN	MENS.
8	ALA	THR	THR
10	VAL	ILEU	ILEU
30	ALA	ALA	THR

VARKEN-I: 1 VERSCHIL..
RUND-I: 3 VERSCHILLEN

EDDY FOULON

In begin veel **ONZUIVERHEDEN**

-> antistoffen tegen insuline.

-> geleidelijk meer **ZUIVERE PREPARATEN**

-> verhoging doeltreffendheid .

Nadeel: **KORTE WERKINGSDUUR** (6 tot 8 uur)

-> meerdere inspuitingen per dag nodig

+ injectiecomfort slecht (dikke naalden).



ONTWIKKELING: INSULINES MET VERTRAAGDE AFGIFTE.

-> doel : **LANGERE WERKINGSDUUR.**



1946: verlengde werking

- > principe van Krayenbühl en Rosenberg.
- > later gemodificeerd door **HAGEDORN**.

Insuline binding aan **PROTAMINE** eiwit in neutraal milieu (**NPH**)
(neutraal protamine Hagedorn)

1951: Verlengde werking:

- > principe HALLES MOLLER.
- > **ZINK** concentratie boven de 0.5 mcg/liter
- > verlaagt de oplosbaarheid van insuline:
vnl bij neutrale pH.
- > vorming zinkinsuline neerslag:
- > S.C. toediening: vertraagde afgifte.



INSULINE KAN VOORKOMEN ONDER 2 VORMEN: AMORF OF KRISTALLIJN.

Kristallijn is minder oplosbaar en **amorf** is vlugger oplosbaar.

HUMANE INSULINE: beide vormen aanwezig.

VARKEN: enkel amorfe vorm

RUND: enkel kristallijn

LENTE: 30 % **amorfe varkensinsuline** – 70% **kristallijne rundinsuline**.

NOVO LENTE: UIT HANDEL.



In de jaren 80: HUMANE INSULINES.

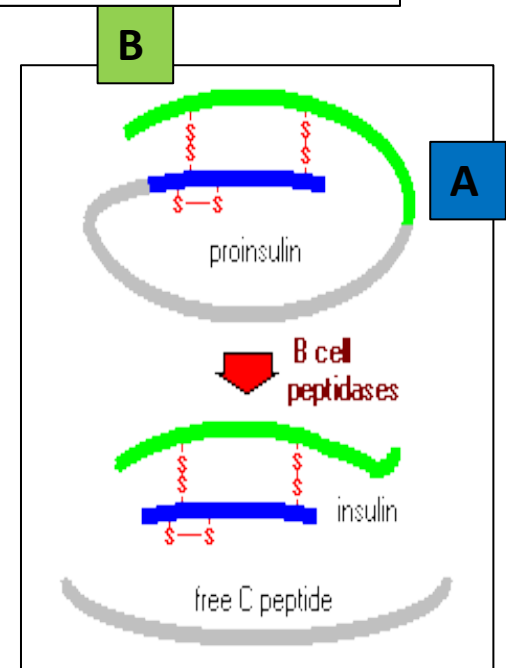
Gemaakt via **recombinant DNA-technologie**.

Onafhankelijke synthese van de A en de B keten door **Echerichia Coli**.
Daarna chemische koppeling van de eiwitketens.

Synthese humane pro-insuline door **gistcellen: Saccharomyces Cerevisiae**
Daarna enzymatische afsplitsing C-peptide

Voordeel:

-> minder aanleiding tot insuline-antilichamen.



HUMANE INSULINE KAN VOORKOMEN ONDER 2 VORMEN: AMORF OF KRISTALLIJN.



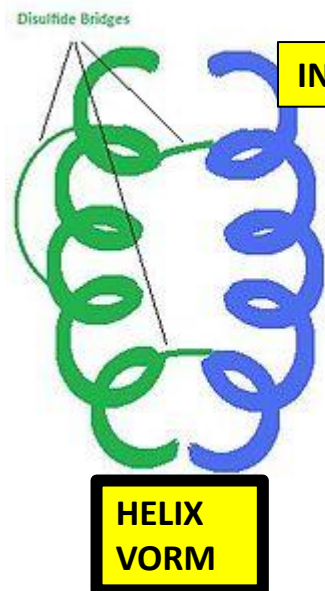
MONOTARD: 30% amorge insuline humaan en 70% kristallijne insuline humaan.

Begin werking: na 2,5 UUR.
Na 20 uur uitgewerkt.

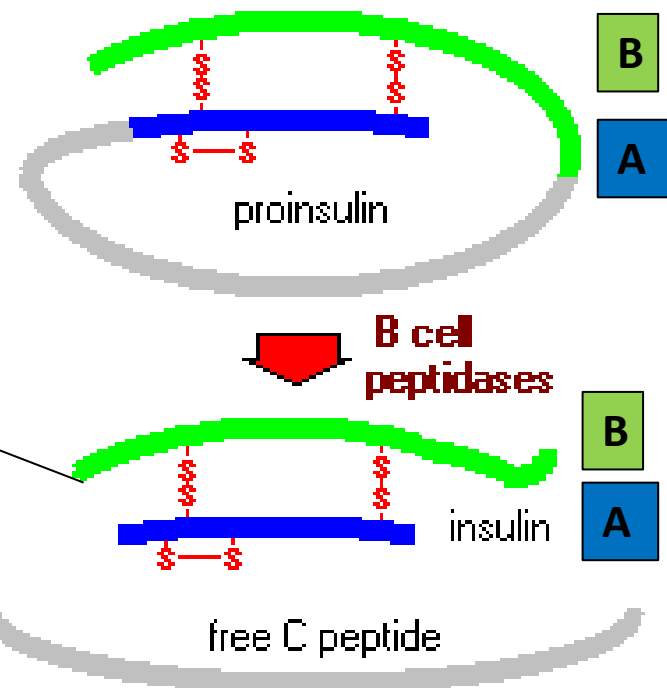
MONOTARD: UIT HANDEL.



ACTIEVE VORM.



**PANCREAS PRODUCEERT PRO-INSULINE.
= INSULINE + C-PEPTIDE**



KETENS A EN B "ROLLEN ZICH AUTOMATISCH OP"



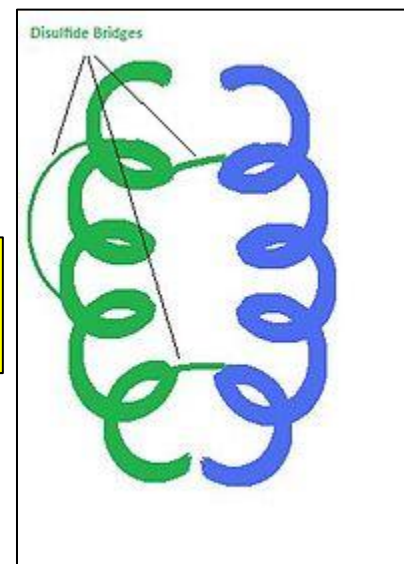
EEN INSULINEPREPARAAT GEMAAKT MET HUMANE INSULINE:
KOMT VOOR ONDER VORM VAN **HEXAMEER**.

HEXAMEER

6 INSULINEMONOMEREN
VERBINDEN ZICH AAN 1 ZINK

IN OPLOSSING

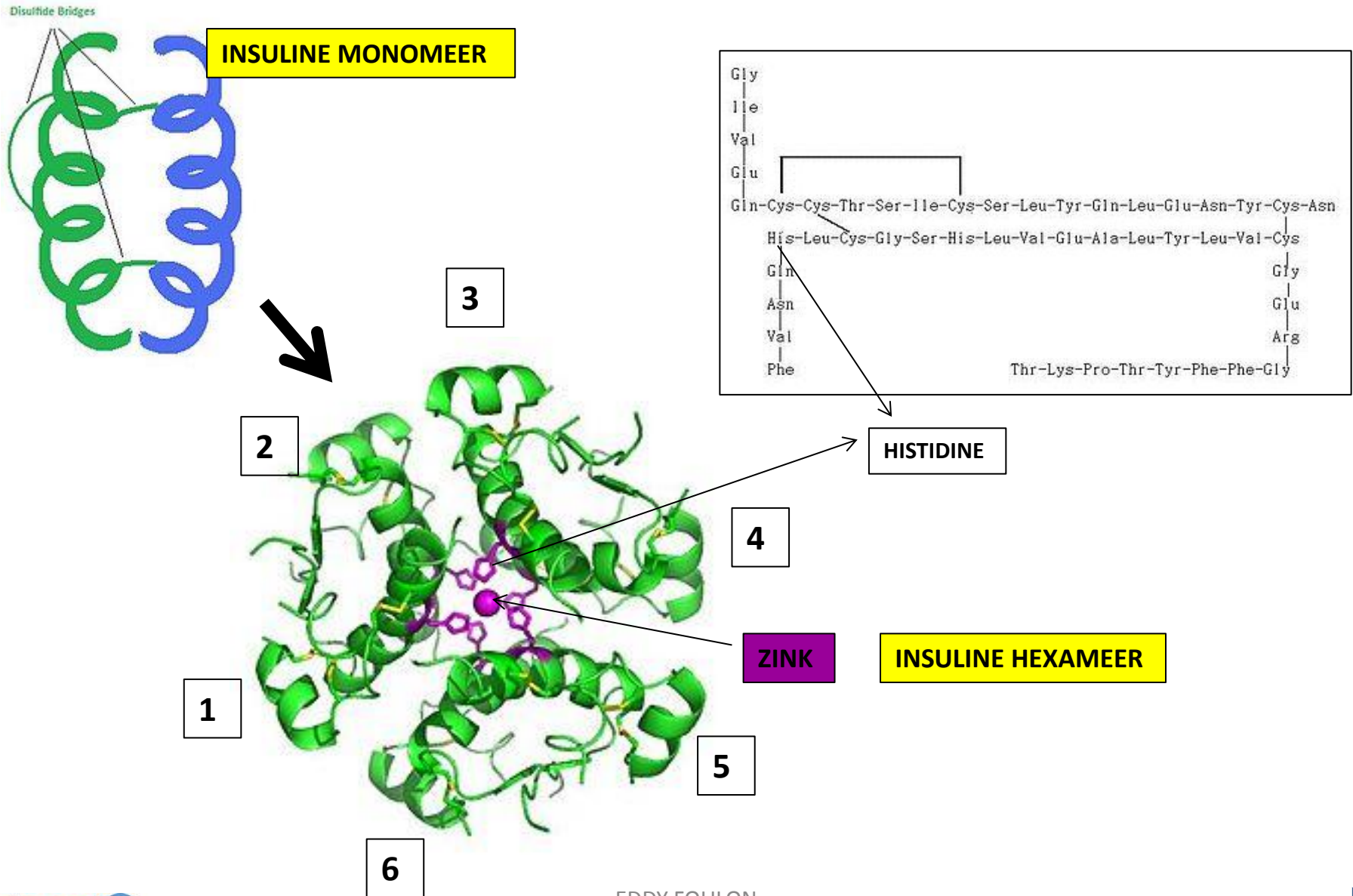
INSULINEMONOMEER.



HELIXVORM

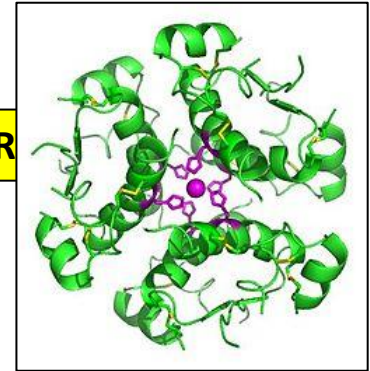


INSULINE PREPARAAT KOMT VOOR ALS HEXAMEER (6 insulines samen)
INSULINE ZELF :WERKZAAM ALS MONOMEER (1 enkele insuline)

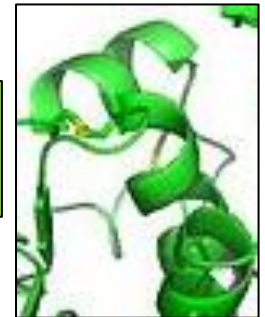


HUMANE INSULINES

AANGEMAAKTE HUMANE INSULINE IN OPLOSSING KOMT VOOR ALS HEXAMEER



OM WERKZAAM TE ZIJN MOET HET EERST OMGEZET WORDEN
IN EEN MONOMEER.



DIT DUURT ONGEVEER 10 MINUTEN

ONS AANGEMAAKTE INSULINEPREPARAAT VERLIEST
DAARDOOR 10 MINUTEN AAN WERKINGSSNELHEID



HUMANE INSULINES

PREPARATEN: NEUTRALE OPLOSSING VAN KISTALLIJNE HUMANE INSULINE
(met laag gehalte aan **zink**).



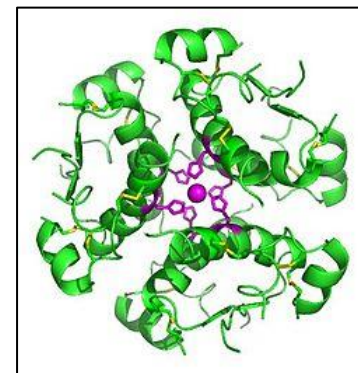
- INSULINEPREPRAAT (HEXAMEER).



- OMZETTING IN MONOMEER (= WERKZAME VORM):



SNELWERKENDE: ACTRAPID, REGULAR, INSUMAN RAPID.



HUMANE INSULINES

SNELWERKENDE: ACTRAPID, REGULAR, INSUMAN RAPID.

20 TOT 30 minuten voor eten.

Werking na **20 tot 30 minuten**, maximum werking na 1 tot 4 uur.

Werkingsduur: **6 tot 8 uur**.



HUMANE INSULINES

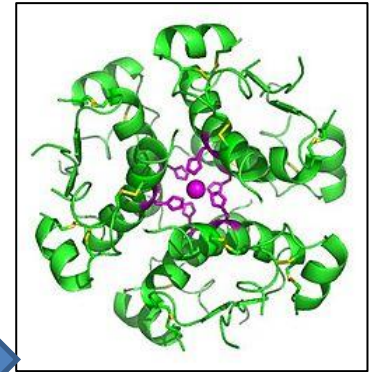
PREPARATEN:

Koppeling van **equimoleculaire (= ISOFAAN)** hoeveelheid **basisch eiwit (PROTAMINE)**
Aan humane insuline in neutrale oplossing (+laag gehalte aan zink).



Insuline komt langzaam vrij vanuit de injectieplaats.
(= **N**eutral **P**rotamine **H**agedorn).

+



INTERMEDIAIRE WERKING:
HUMULINE NPH, INSULATARD, INSUMAN BASAL.



HUMANE INSULINES

INTERMEDIAIRE WERKING:

Begin werking: na 1 à 2 uur.
Na 10 tot 18 uur uitgewerkt.

Probleem NPH: soms onregelmatige opname
-> gevolg: soms sterk variërende nuchtere bloedglucose spiegels.

Kans op nachtelijke hypoglycemiën als inspuiting voor slapen.

HUMULINE NPH



INSULATARD



INSUMAN BASAL



HUMANE INSULINES

COMBINATIEPREPARATEN

Humuline regular (30%) +
Humuline NPH (70%)

20 à 30 minuten voor maaltijd inspuiten

Werking na: 20 à 30 min.
Duurt: 10 tot 16 uur.

SNELWERKENDE INSULINE



+

INTERMEDIAIR WERKENDE INSULINE



=

HUMULINE 30/70



Eind 1999:

-> **ANALOGE INSULINES** (verschillen in structuur van humane insuline)

Structuur gewijzigd om de gewenste kinetiek te bekomen.



VARIANTEN GEMAAKT VAN HUMAAN INSULINE.

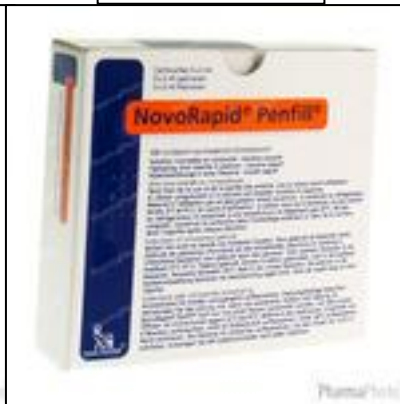


KAN VIA DNA-RECOMBINANT TECHNIEKEN WORDEN AANGEMAAKT.

APIDRA



NOVORAPID



LEVEMIR



LANTUS

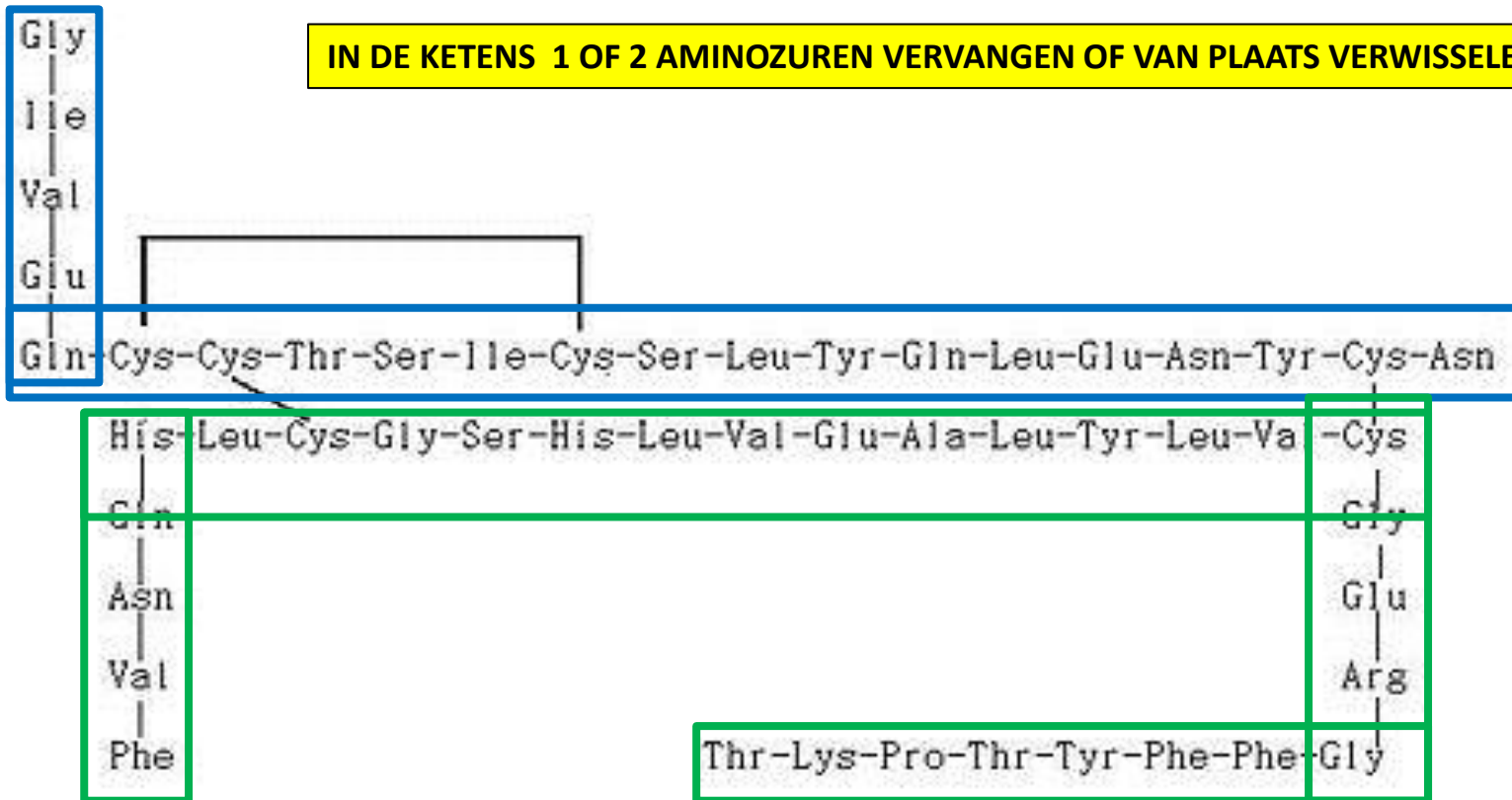


ANALOGE INSULINES

A

21 AMINOZUREN

IN DE KETENS 1 OF 2 AMINOZUREN VERVANGEN OF VAN PLAATS VERWISSELEN.



B

30 AMINOZUREN



ANALOGE INSULINES

=> HIERDOOR ONTSTAAT EEN **LADINGSWIJZIGING**:

-> DEZE IS VERANTWOORDELIJK VOOR DE VORMING VAN **MONOMEREN** .

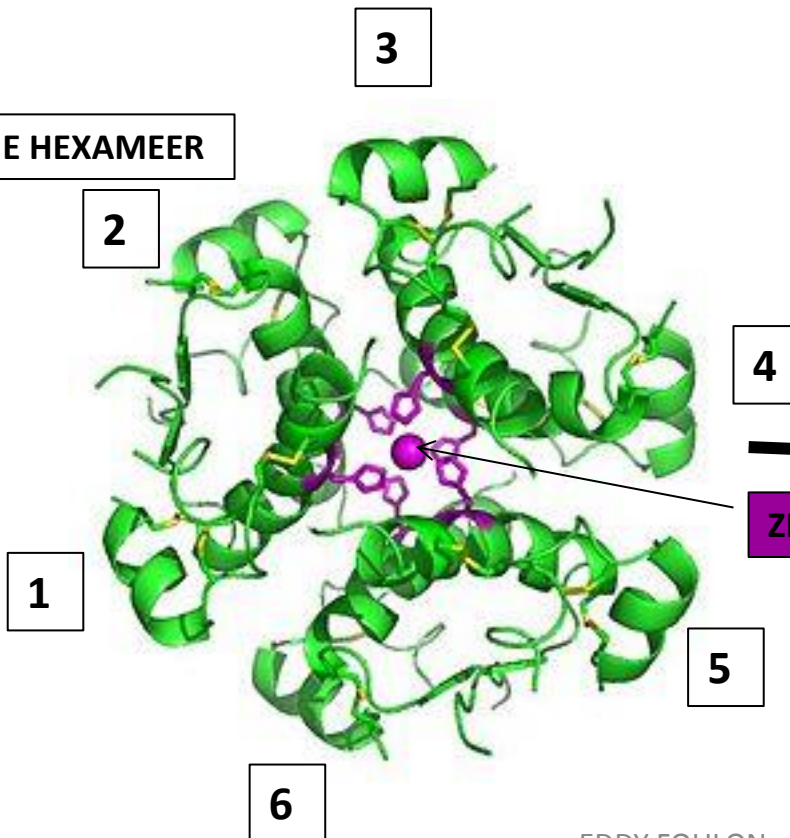
ONS AANGEMAAKT INSULINEPREPARAAT KOMT DIRECT
VOOR ONDER VORM VAN MONOMEER!



10 MINUTEN WINST!

INSULINE MONOMEER:
WERKZAME VORM.

INSULINE HEXAMEER



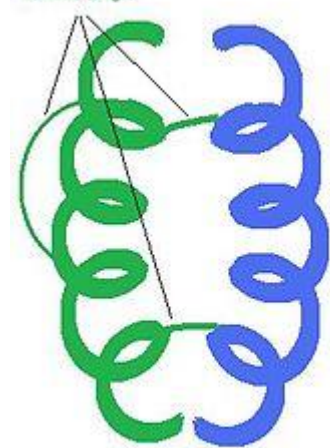
4

ZINK

5

6

Disulfide Bridges



ANALOGE INSULINES

A

Gly

Ile

Val

Glu

B

Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn

His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys

Gln

Asn

Val

Phe

Gly

Glu

Arg

Thr-Lys-Pro-Thr-Tyr-Phe-Phe-Gly

INSULINE LISPRO



HUMALOG

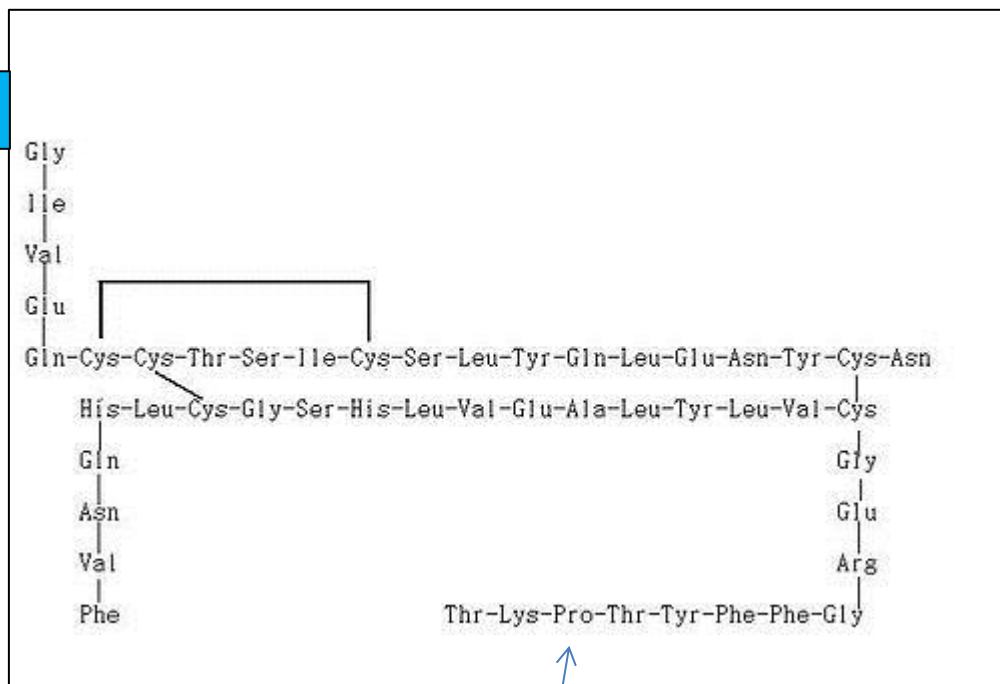
Lysine op B29 en Proline op B28 van humane insuline omgedraaid.



ANALOGE INSULINES

A

B



INSULINE ASPART



NOVORAPID

Proline op B28 wordt vervangen door asparaginezuur.



ANALOGE INSULINES

A

Gly

Ile

Val

Glu

Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn

B

His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys

Gln

Asn

Val

Phe

Gly

Glu

Arg

Thr-Lys-Pro-Thr-Tyr-Phe-Phe-Gly

INSULINE GLULISINE



APIDRA

Lysine (Lys) op B29 wordt glutaminezuur (Glu).

Asparagine (Asn) op B3 wordt lysine (Lys).



ANALOGE INSULINES

ULTRA-SNELWERKENDE : APIDRA, HUMALOG, NOVO RAPID.

WERKING: REEDS NA 10 TAL MINUTEN.

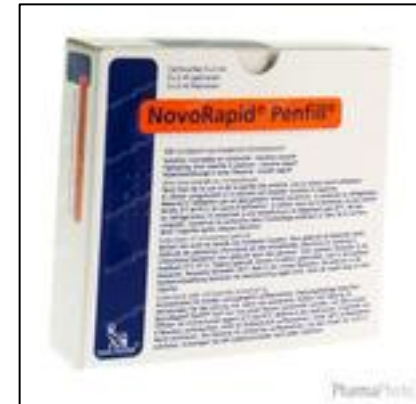
KORTE WERKINGSDUUR: 2 TOT 5 UUR.



APIDRA: INSULINE GLULISINE



HUMALOG: INSULINE LISPRO



NOVORAPID: INSULINE ASPART

VOORDELEN:

- Mogelijkheid om de insulinetoevoer aan te passen aan de maaltijden (> levenskwaliteit)
- Veel minder kans op laattijdige hypoglycemie (gezien de korte werking).



COMBINATIEPREPARATEN

COMBINATIE MET ULTRASNELWERKEND INSULINE-ANALOOG.
EN DEZELFDE ANALOOG GEFIXEERD OP PROTAMINE

INSULINE ASPART
(NOVORAPID)

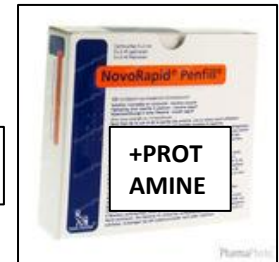
+

INSULINE- ASPART
+ PROTAMINE

=



+

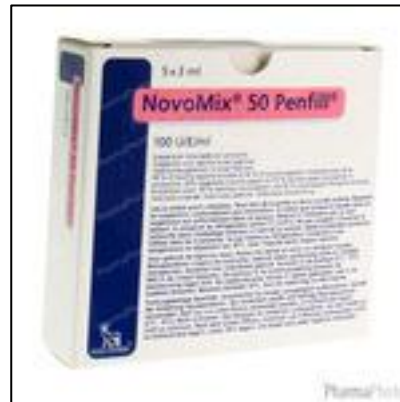


=>: NOVOMIX 30 – 50 - 70

30% ASPART



50% ASPART



70% ASPART



JUIST VOOR DE MAALTIJD INSPUITEN.

HYPOGLYCEMIËREND EFFECT NA 10 MINUTEN , DUURT 10 TOT 18 UUR.



COMBINATIEPREPARATEN

COMBINATIE MET ULTRASNELWERKEND INSULINE-ANALOOG.
EN DEZELFDE ANALOOG GEFIXEERD OP PROTAMINE

INSULINE LISPRO
(HUMALOG)

+

INSULINE-LISPRO
+ PROTAMINE

=



+



=>HUMALOG MIX: 25 + 50

25% LISPRO



50% LISPRO



JUIST VOOR DE MAALTIJD INSPUITEN.

HYPOGLYCEMIËREND EFFECT NA 10 MINUTEN , DUURT 10 TOT 18 UUR.



LANGWERKENDE INSULINE ANALOGEN.

A

Gly
Ile
Val
Glu

B

Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn
His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys
Gln
Asn
Val
Phe
arg-arg Thr-Lys-Pro-Thr-Tyr-Phe-Phe-Gly
Gly
Glu
Arg

GLARGINE (LANTUS)

Asparagine (Asn) op A21 wordt proline.

Na B30: verlenging met 2 x arginine.



LANGWERKENDE INSULINE ANALOGEN.

Neutrale pH: lage oplosbaarheid.
pH 4 : volledig oplosbaar.



GLARGINE (LANTUS)

S.C. injectie -> zure oplossing geneutraliseerd.

-> vorming **micro neerslag**.

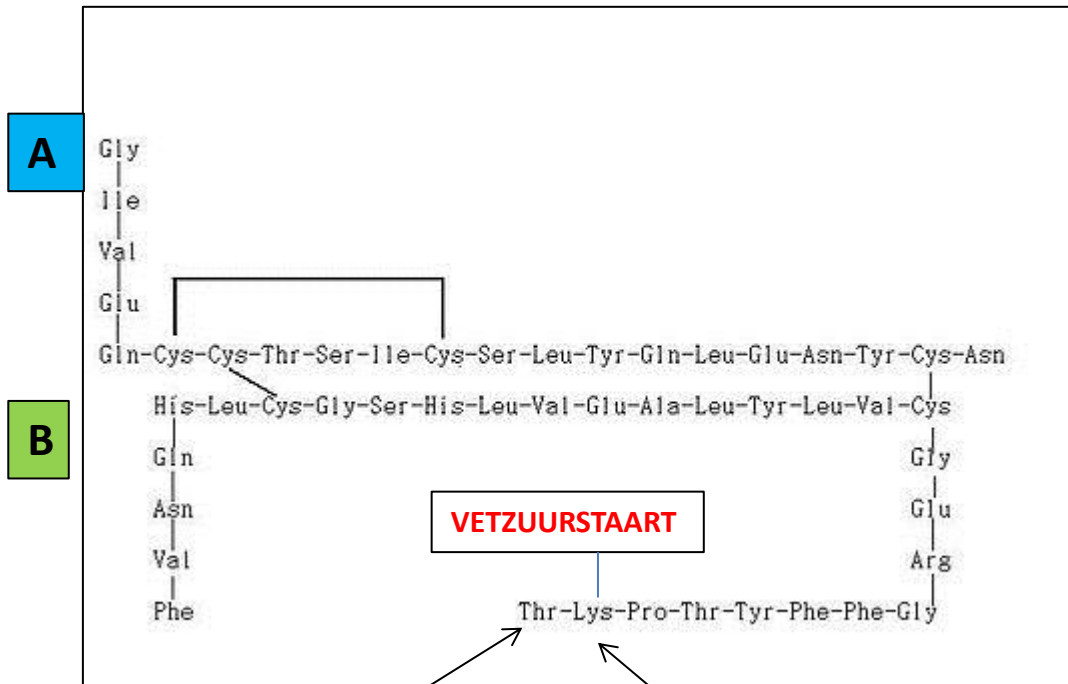
-> hieruit kleine hoeveelheden gedurende 24 uur in bloed opgenomen.
(in constant tempo)

Opnameprofiel: geschikt voor **basale insuline** met stabiele werking over 24 uur
(geen piekeffect!)



LANGWERKENDE INSULINE ANALOGEN.

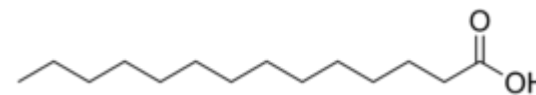
INSULINE DETEMIR (LEVEMIR)



Aminozuur Threonine op B30 verwijderd.

Lysine (Lys) op B29 krijgt een vetzuurketen.

DESB30



MYRISTINEZUUR



LANGWERKENDE INSULINE ANALOGEN.



Eens in het bloed: vetzuurstaart hangt zich vast aan albumine -> depoteffect.
(Insuline wordt traag en langdurig vrij gezet – 24 uur effect)

Na 8 uur wel piekeffect (niet zo uitgesproken als bij NPH insulines.)



LANGWERKENDE INSULINE ANALOGEN.

DEGLUDEC (TRESIBA)



A

Gly
Ile
Val
Glu

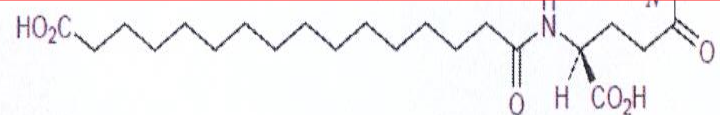
B

Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Asn
His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys
Gln
Asn
Val
Phe
Thr-Lys-Pro-Thr-Tyr-Phe-Phe-Gly
Gly
Glu
Arg

Lysine op B29 krijgt ook vetzuurketen
Echter **DIVETZUURKETEN**

Aminozuur Threonine op B30 verwijderd.

DESB30



HEXADECANDIOYL

EDDY FOULON

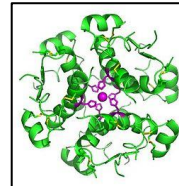
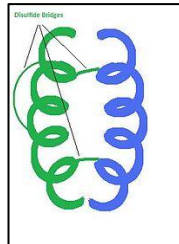


AANMAAK PREPRAAT: DEGLUDEC IN OPLOSSING.

Veel grotere chemische structuur (**MULTIHEXAMEREN**):

-> Individuele deeltjes worden zeer geleidelijk afgegeven.

-> kan tot enkele dagen blijven werken.



EDDY FOULON

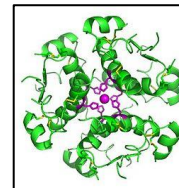
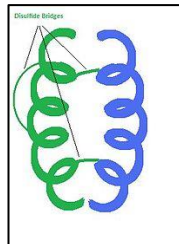
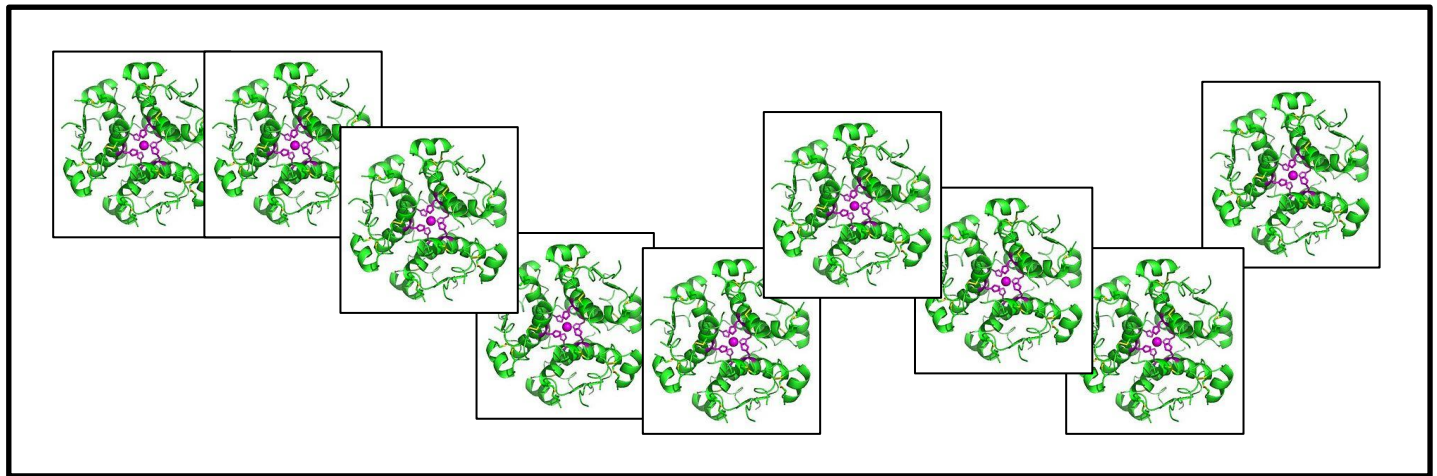


AANMAAK PREPRAAT: DEGLUDEC IN OPLOSSING.

Veel grotere chemische structuur (**MULTIHEXAMEREN**):

-> Individuele deeltjes worden zeer geleidelijk afgegeven.

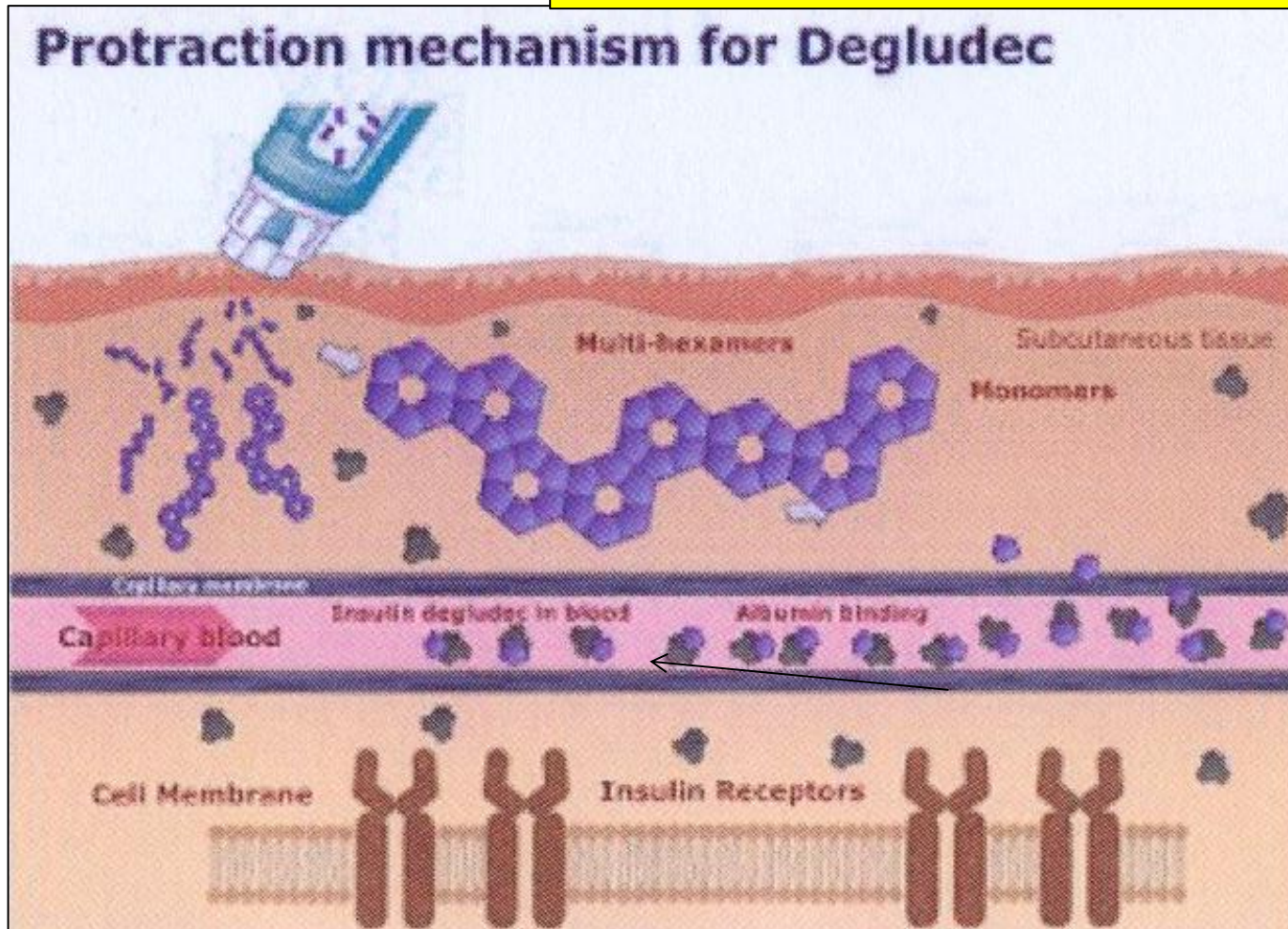
-> kan tot enkele dagen blijven werken.



EDDY FOULON



MULTIHEXAMEER -> HEXAMEER -> MONOMEER.



Veel grotere chemische structuur (**MULTIHEXAMEREN**):

-> Individuele deeltjes worden zeer geleidelijk afgegeven.

-> kan tot enkele dagen blijven werken.

Na 1 injectie: product nog tot 96 uur detecteerbaar in bloed.

1 X per 24 uur: injectie

-> telkens creatie **stabiel plateau** dat bij iedere injectie aangevuld wordt.

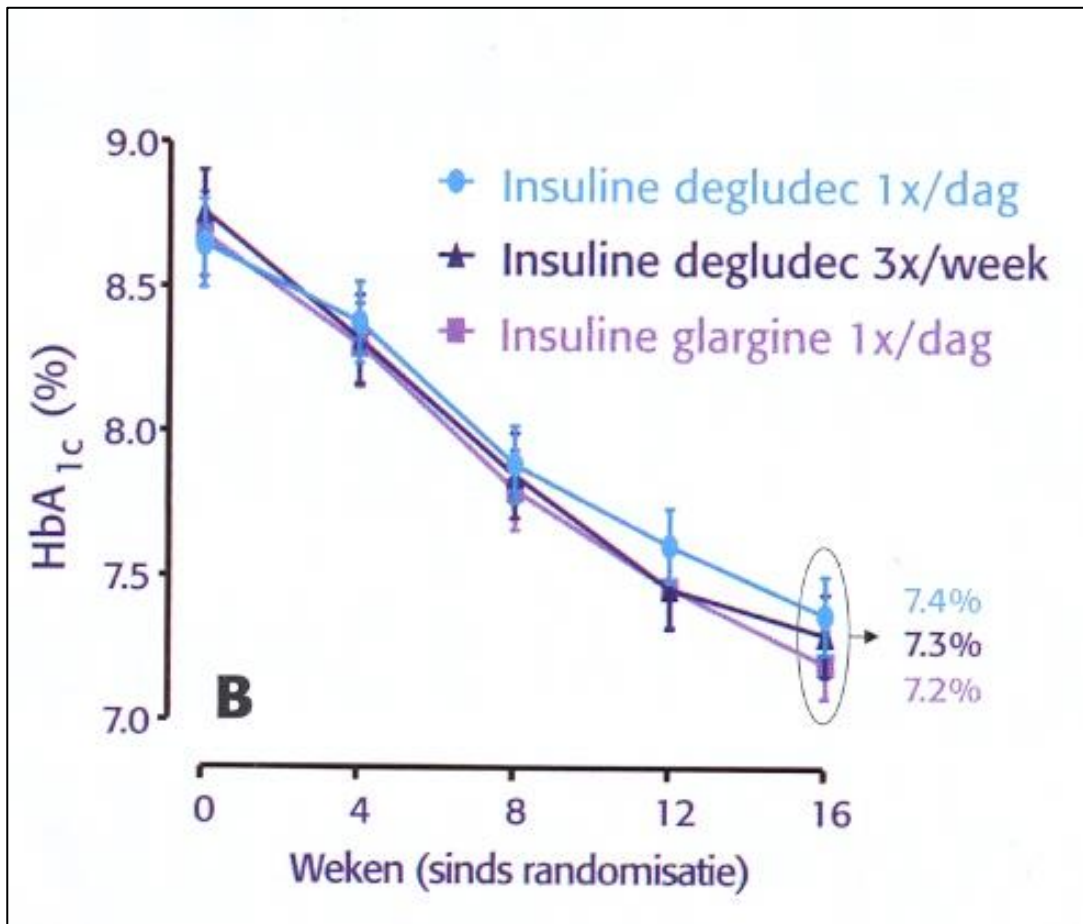
-> **tijdstip injectie** niet meer zo belangrijk.

(zolang in de tijdsperiode van 24 tot 48 uur na vorige injectie)



16 WEKEN

TYPE-2 DIABETES: DEGLUDEC 1 X PER DAG 3 X PER WEEK VERSUS GLARGINE 1 X PER DAG.



HbA_{1c}: zelfde daling,
ook met 3 x per week!

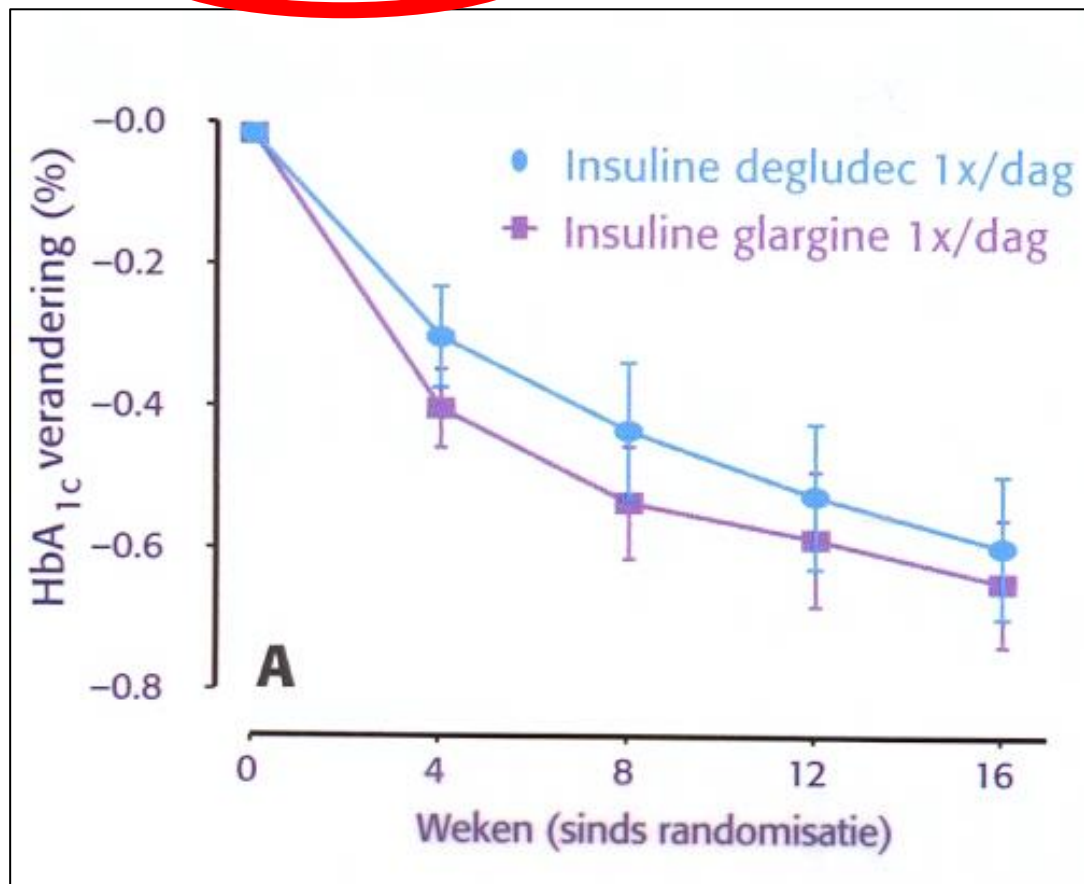


GLARGINE



16 WEKEN

TYPE-1 DIABETES: DEGLUDEC VERSUS GLARGINE 1 X PER DAG.



GLARGINE

HbA_{1c}: zelfde daling

HYPOGLYCEMIEËN: 28% MINDER BIJ DEGLUDEC
NACHTELIJKE HYPOGLYCEMIEËN: 58% MINDER BIJ DEGLUDEC



Tresiba® FlexTouch® 100 eenheden/ml

Maximaal 80
eenheden
per injectie



Totaal 300
eenheden
per pen

Dosisinstelling in
stappen van **1** eenheid

Tresiba® FlexTouch® 200 eenheden/ml

Maximaal 160
eenheden
per injectie



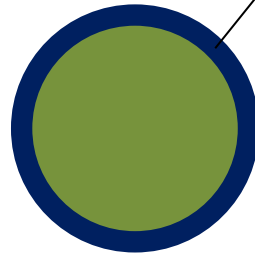
Totaal 600
eenheden per pen

Dosisinstelling in
stappen van **2** eenheden

Formulering Tresiba met hogere sterkte:

-> voor patiënten die hogere dosis insuline nodig hebben.





Tresiba® FlexTouch®
100 eenheden/ml



Tresiba® FlexTouch®
200 eenheden/ml

Voor patiënten die kleurenblind zijn, is er een voelbare code (2 puntjes).

De sterkte van de 200 eenheden/ml insuline wordt aangegeven in een rood kader.

Voor eerst wordt een insuline met 200 IE/ml in Europa goedgekeurd.



TOEKOMST INSULINE ZONDER NAALD ?



HISTORIEK.

EXUBERA



2005: Pfizer (England): **EXUBERA.**

2006: Goedkeuring: Food and Drug Administration. (FDA)
: Ook op de markt in de VS.

2006: Britse nationale gezondheidsdienst:
(National Institute for Health and Clinical Excellence)

VOORDELEN WEGEN NIET OP TEGEN DE NADELEN.

ENKEL IN GEVAL VAN INJECTIEFOBIE.

2007: Pfizer stopt met productie en distributie Exubera.



INHALATIE INSULINE EXUBERA: NADELEN

PATIËNT MET BRONCHITIS -> INSULINE NIET GOED VERSPREID IN LONGEN.

WISSELWERKING TUSSEN LONGBLAASJES EN DEZE INSULINE MOGELIJK.

EXUBERA MEER IMMUNOGEEN (VERHOGING INSULINE ANTILICHAMEN).

HYPOGLYCEMIËN ERNSTIGER.

ASTMA EN COPD PATIËNTEN: BRONCHOSPASMEN MOGELIJK!

NIET OPSTARTEN BIJ ASTMA EN COPD!

NIET OPSTARTEN BIJ ROKERS!

EXUBERA



JANUARI 2008:

NOVO NORDISK :

-> STOPT MET DE ONTWIKKELING VAN HUN EIGEN INHALEERBARE INSULINE.

(AERx)

MAART 2008:

ELI LILLY:

-> STOPT MET DE ONTWIKKELING INHALEERBARE INSULINE.

SEPTEMBER 2008:

- MANNKIND CORPORATION:

-> WERKT ALLEEN VERDER AAN DEZE INSULINE TOEDIENING.

NAAM: TECHNOSPHERE INSULINE



JULI 2010:

-> NEW DRUG APPLICATION LOPENDE IN VS VOOR TECHNOSPHERE INSULINE
BIJ DE **FAD** (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)

-> NAAMSVERANDERING: TECHNOSPHERE INSULINE -> **AFREZZA**

JUNI 2014:

-> **GOEDKEURING**



“ Dreamboat Inhaler”



11 AUGUSTUS 2014: (Parijs en Valencia Californie):

-> **Sanofi en Mannkind Corporation:**

-> Sluiten **akkoord** voor de ontwikkeling en commercialisatie van AFREZZA.



SANOFI :

Verantwoordelijk voor de commercialisatie en administratie.

MANNKIND:

Productie in zijn fabriek (Danbury, in Connecticut (USA))

Samen zullen ze de winsten of verliezen delen:
SANOFI: 65% - MANNKIND: 35%.



Verwachtte datum lancering: VERENIGDE STATEN -> EERSTE TRIMESTER 2015



BLAUWE CARTRIDGE: 4 EENHEDEN

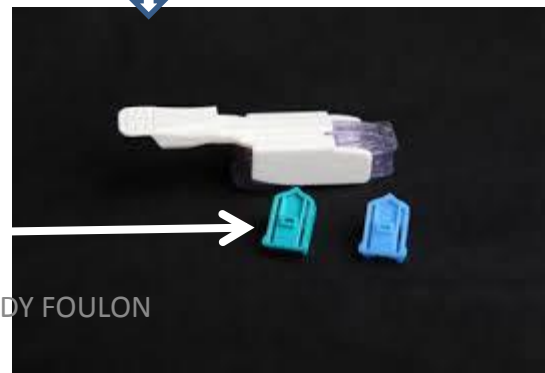
GROENE CARTRIDGE: 8 EENHEDEN

Injected Mealtime Insulin Dose 	AFREZZA® Dose	# of 4 unit (blue) cartridges needed	# of 8 unit (green) cartridges needed
up to 4 units	4 units		
5-8 units	8 units		
9-12 units	12 units	 + 	
13-16 units	16 units		 
17-20 units	20 units	 +  	
21-24 units	24 units		  



“ Dreamboat Inhaler”

GEBRUIK VAN CARTRIDGE.



EDDY FOULON



AFFREZA

NEVENWERKINGEN:

HOEST: 33%

- Eerste 10 minuten na de inhalatie, gewoonlijk eerste week therapie.

BRONCHOSPASMEN:

Gezien bij astmapatiënten en COPD.

-> Niet opstarten bij ASTMA en COPD.

KEEL: pijn of irritatie.



AFREZZA

(= Technosphere insuline)

Poedervormige formulatie van **regular insuline**.

Indicatie: vanaf 18 jaar voor type-1 als type-2 diabetes.

Contra-indicaties:

- kinderen onder 18 jaar
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Diabetische keto-acidose.
- Rokers, astma, COPD.



AFREZZA

(= Technosphere insuline)

HUMANE SNELWERKENDE INSULINE



ANALOGE ULTRASNELWERKENDE INSULINE



Beschouwd als **ULTRA-SNELWERKEND INSULINE**:

- > Begin werking : na 12 – 15 minuten.
- > Piek na 60 minuten
- > Duur van werking : **2,5 tot 3 uur**. (Humalog tot 5 uur)

Inname: begin elke maaltijd of binnen de 20 minuten voor eten.





INHALATIE INSULINE

+



OF



LANGWERKENDE INSULINE.

TYPE 1: ALTIJD IN COMBINATIE MET LANGWERKENDE BASALE INSULINE!





Verwachtte kostprijs:

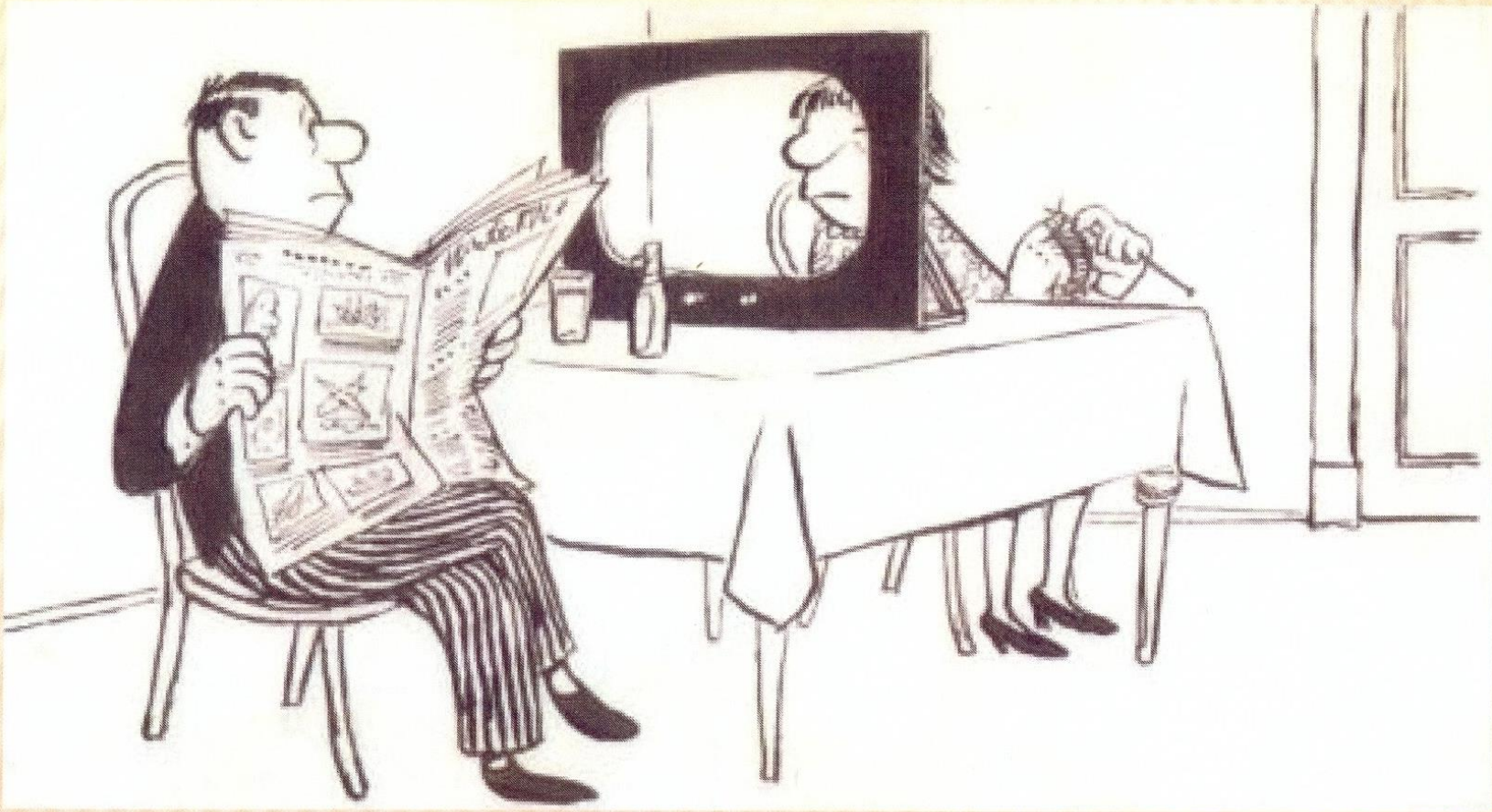
775 miljoen dollar.....



EDDY FOULON



HARTELIJK DANK VOOR JULLIE AANDACHT!



EDDY FOULON