

verde insuline zijn ernstige hypoglykemieën gerapporteerd. Sommigen hebben op grond hiervan geadviseerd bij het overgaan op gezuiverde insuline de dosis met 30% te verlagen. Hypoglykemieën kwamen echter vooral voor bij patiënten die tevoren met (te) hoge doses insuline behandeld werden. Misschien is deze complicatie toe te schrijven aan de daling van insulinebindende antistoffen bij de overgang naar gezuiverde insuline. Bij patiënten die al op meer dan één injectie per dag waren ingesteld, zijn deze reacties zelden waargenomen.

Men heeft gerapporteerd dat de humane recombinant insuline bij de mens effectiever is, in de zin van sterkere en snellere daling van het bloedsuikergehalte, vergeleken met andere insuline. Uitgebreid in vitro-onderzoek heeft evenwel geen verschil in werkzaamheid kunnen aantonen tussen humane, met behulp van recombinant DNA bereide insuline en zuivere insuline van dierlijke oorsprong. Hierbij waren evenwel de doelweefsels van dierlijke oorsprong. Door radioimmunoassay kon ook geen duidelijk verschil tussen humane, met behulp van de recombinanttechniek bereide insuline en andere insuline worden aangetoond.

Eventuele gunstige verschillen in eigenschappen of bijwerkingen in vergelijking met andere insuline kunnen pas na langdurig gebruik worden vastgesteld. Op het ogenblik lijkt er voor de behandelende arts

geen reden te zijn om de met de recombinanttechniek geproduceerde humane insuline te verkiezen boven of achter te stellen bij insuline die op andere wijze bereid is. De prijs zal dan bij de keuze van de soort insuline de doorslag gaan geven. Er is een behoorlijke strijd op de insulinemarkt te verwachten. Het is mogelijk dat ook de in Nederland al enige tijd waar te nemen concurrentie tussen de verschillende fabrikanten van insuline zal toenemen. Of er werkelijk een tekort dreigt te ontstaan van uit dieren geëxtraheerde insuline is niet goed vast te stellen. De meeste uitspraken die hierover zijn gedaan, worden niet ondersteund door inzicht verschaffende cijfers.

Tenslotte nog één opmerking. Er is thans in Nederland al synthetische, humane, met behulp van recombinant DNA bereide insuline beschikbaar voor dierproeven. Het is te verwachten dat deze insuline ook binnen korte tijd getest zal worden op werkzaamheid voor de behandeling van diabetes mellitus. Terwijl er nog uitgebreid gediscussieerd wordt over de vestiging van een C₃-laboratorium in Nederland (Rijswijk) waar recombinantonderzoek verricht kan worden, worden de producten van soortgelijk onderzoek al in Nederland op de markt gebracht. Stof tot nadenken voor politieke beslissers.

Maart 1981

BRIEVEN AAN DE REDACTIE

Dropmisbruik, bijnierschorsinsufficiëntie en amenorroe

S. SCHEFFER EN W. OP DEN VELDE, TE AMSTERDAM

In de afgelopen jaren is ons opgevallen dat jonge vrouwen, die onder behandeling kwamen wegens anorexia nervosa met ernstige vermagering, vaak langdurig zeer grote hoeveelheden drop hadden geconsumeerd. Sommigen ontkenen dit aanvankelijk, maar nauwkeurige navraag en hetero-anamnese bevestigden dit. Bij de meeste patiënten varieerde het dropgebruik van 100 tot 200 gram per dag; enkelen namen niet meer dan 50 gram per dag, maar deden dit gedurende meer dan twee jaar.

Als maximaal toelaatbare dagelijkse hoeveelheid drop wordt 20 gram per dag beschouwd (Vraag 2 1978). Wij menen dat een aantal bij anorexia nervosa regelmatig optredende symptomen kan berusten op chronische dropintoxicatie.

De farmacologisch werkzame stof in drop is het glycyrretinezuur, dat een belangrijke invloed heeft op het hormonale evenwicht. De chemische structuur

van glycyrretinezuur is verwant aan die van de steroïdhormonen van de bijnierschors en de geslachtsklieren. Glycyrretinezuur heeft werkingen die overeenkomst tonen met die van desoxycorticosteron (HELBING 1967).

De enzymatische afbraak van de steroïdhormonen vindt voornamelijk in de lever plaats. Door competitieve inhibitie mengt glycyrretinezuur zich in deze afbraak. Het gevolg is dat de steroïdhormonen langer in het bloed blijven. De afgifte van ACTH door de hypofyse wordt geremd, waardoor bij langdurig dropmisbruik atrofie van de bijnierschors kan ontstaan, met verminderde aanmaak van glucocorticoiden en mineralocorticoiden, terwijl de concentratie van deze hormonen in het bloed normaal blijft (HELBING 1967; TAMURA e.a. 1980).

Men moet rekening houden met de mogelijkheid dat abrupt onttrekken van drop bij patiënten die

langdurig grote hoeveelheden consumeerden, kan leiden tot een acute bijnierschorsinsufficiëntie met dodelijke afloop.

Evenals van de bijnierschors hormonen wordt waarschijnlijk ook de afbraak van progesteron in de lever door glycyrretinezuur geremd. Het is niet ondenkbaar dat door dropmisbruik een langdurig te hoge progesteronspiegel kan ontstaan, waardoor amenorroe wordt geïnduceerd. WERNER e.a. (1979) beschrijven het ontstaan van amenorroe en hyperprolactinemie na dropmisbruik. Dat deze theoretische mogelijkheid zich ook kan verwerkelijken, is een vermoeden waarin wij zijn gesterkt door onze waarneming dat twee vrouwen met een normaal gewicht, maar lijdend aan ongewenste steriliteit, 2 tot 3 kg drop per week bleken te gebruiken.

Gezien het huidige grote dropgebruik in Nederland, van ca. 2 kg per inwoner per jaar (gegevens van de Stichting Studiecentrum voor de Zoetwarenindustrie te Zeist), moet men met de mogelijkheid re-

kening houden dat dropmisbruik veel voorkomt en kan leiden tot amenorroe en ongewenste onvruchtbaarheid. Helaas vermeldt ook het nieuwe ontwerpbesluit Suikerwerk (*Staatscourant* 18 december 1980) slechts voorschriften die de naam van het produkt drop beschermen, maar het geeft geen richtlijnen die het gehalte aan glycyrretinezuur in drop aan banden kunnen leggen.

LITERATUUR

HELBING, A. R. (1967) *Enkele experimenten en beschouwingen over de biologische werkzaamheid van glycyrretinezuur*. Proefschrift Amsterdam.

TAMURA, Y., T. NISHIKAWA, K. YAMADA e.a. (1980) *Arzneimittel-Forsch.* 29, 647.

Vraag 2 (1978) *Ned. T. Geneesk.* 122, 86.

WERNER, S., K. BRISMAR en S. OLSSON (1979) *Lancet* I, 319.

April 1981

VRAAG EN ANTWOORD

(De beantwoording van de in deze rubriek gestelde vragen berust op gegevens, ons verstrekt door daartoe geraadpleegde deskundigen)

Is pantotheenzuurdeficiëntie de oorzaak van grijze haren bij coeliakiepatiënten?

Vraag 30. Is het mogelijk dat grijs haar door coeliakie, zoals beschreven in een onlangs verschenen referaat (*Ned. T. Geneesk.* (1981) 125, 473), het gevolg is van een tekort aan de vitamine pantotheenzuur. Deze stof beschermt zwarte ratten tegen het grijs worden der haren.

Antwoord. Pantotheenzuur behoort tot de in water oplosbare vitaminen van de B-groep. Het is een essentieel voedingsbestanddeel. De stof wordt snel en volledig geresorbeerd. Een experimenteel deficiëntiebeeld kan bij de mens worden opgewekt hetzij door het toevoegen aan het dieet van een pantotheenzuur-antagonist, ω -methylpantotheenzuur, hetzij door het verstrekken van een pantotheenzuurvrij dieet. De symptomen van deze deficiëntie zijn moeheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, misselijkheid en braken, buikkrampen en flatulentie, maar geen vergrijzing van het haar. „One must hasten to note, however, that the graying of human hair is not due to a deficiency of pantothenic acid.” Een overeenkomstige spontaan optredende deficiëntieziekte is niet bekend, omdat zelfs het meest karige en eenzijdige voedsel voldoende pantotheenzuur bevat (DANFORD en MUNRO 1980). Hoewel aan coeliakiepatiënten in het algemeen een vitaminesuppletie wordt gegeven, waaronder vitamine B-complex, is er geen bewijs dat de resorptie van in water oplosbare vitaminen bij deze ziekte gestoord is (KALSER 1966). Het lijkt dus niet aannemelijk dat grijs haar bij coeliakie het gevolg is van een tekort aan pantotheenzuur.

Literatuur: DANFORD, D. E. en H. H. MUNRO (1980) Water-soluble vitamins. In: L. S. GOODMAN en A. GILLMAN, *The pharmacological basis of therapeutics*. Macmillan, New York. — KALSER, M. (1966) Malabsorption syndromes. In: H. L. BOCKUS, *Gastroenterology*, Vol. II. Saunders, Philadelphia.

Warmtetherapie bij reumatoïde arthritis

—Vraag 31. In het tijdschrift van de Nederlandse Vereniging van Vrijgevestigde Fysiotherapeuten (Jrg. 7, februari 1981, bl. 4), schrijven C. Reizebos en J. Vente dat sommige vormen van warmtetoediening bij patiënten met reumatoïde arthritis gecontraïndiceerd zijn. Welk medisch verantwoord en in de praktijk houdbaar standpunt moet een adviserend arts van een ziekenfonds innemen als hem gevraagd wordt machtiging te verlenen voor een dergelijke warmte-applicatie bij bedoelde patiënten.

Antwoord. In het door de vraagsteller aangehaalde artikel worden de praktische consequenties besproken van het feit dat bij stijging van de intra-articulaire temperatuur de collagenolyse sterk toeneemt (zie ook referaat 1974). Op grond hiervan komen de schrijvers tot het advies géén UKG-, radar-, decimetergolf- en continue ultrageluidbehandeling op door reumatoïde arthritis aangetaste gewrichten toe te passen. Andere vormen van warmte-applicatie, met een geringe instralingsdiepte, zoals infrarood, paraffine en warm water mogen slechts kortdurend, d.w.z. maximaal 5 minuten worden toegepast. Zij bevelen aan bij voorkeur een koud deelbad te gebruiken, waarin ook het oefentherapeutische programma kan worden uitgevoerd. Op grond van de huidige