

investering zal in de private sfeer zonder twijfel doelmatiger gebruikt worden dan in de ziekenhuizen het geval is. Hoewel dit in de personele sfeer belangrijke consequenties zal hebben, is te overwegen ten einde tot een efficiënter gebruik te komen, het beginsel van de acht-urige werkdag en de vijfdaagse werkweek voor bepaalde categorieën gezondheidswerkers te doorbreken en het ziekenhuis in dit opzicht meer te beschouwen als een continubedrijf.

Intussen is, gezien de ingewikkeldheid van de samenleving en de snelle ontwikkeling van de technologie, niet te verwachten dat het stellen van regels ooit de techniek op de voet zal kunnen volgen. Daarom wordt terecht door de commissie gewezen op het grote belang van opleiding en nascholing. Een stethoscoop kan akoestisch nog zo perfect zijn, als het hoofd ertussen niet deugt, gebeuren er ongelukken.

SUMMARY

Quality control of apparatus used in patient care. – Since 1963, the Netherlands Health Council has been advising on

materials, instruments and apparatus for use in patient care. This year's report is aimed at minimizing risks to patients, and financial losses due to unnecessarily long hospitalization, superfluous examinations and unsuitable or incorrectly used apparatus. Special attention is given to the safety of patients connected with several pieces of apparatus which, although safe singly, may be dangerous when used in combination.

Although the Department of Health of the Ministry of HEW should be in overall charge, local supervision should be in the hands of specialized engineers of academic standing, to instruct operators and maintenance staff.

The total amount invested in medical apparatus is approx. Dfl 1500 million. The commentator suggests that apparatus should therefore be in constant use, seven days a week, which implies adequate staffing and managing.

LITERATUUR

¹ Gezondheidsraad. Advies inzake kwaliteitsbeheer medische hulpmiddelen. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij. 1985.

Juni 1985

De betekenis van geglycosyleerd hemoglobine voor de diagnostiek en behandeling van diabetes mellitus

W.D. REITSMAN

Glycosylatie van hemoglobine is een niet-enzymatisch proces, waarbij een suiker wordt gebonden aan NH_2 -groepen van aminozuren in het hemoglobinemolecuul. De reactie heeft plaats na de synthese van hemoglobine. Bij de vorming van het HbA_{1c} wordt glucose gebonden aan het eindstandige valine van de β -ketens van het hemoglobine. De reactie verloopt in fasen, waarbij via een aantal instabiele tussenproducten, de zogenaamde Schiffse basen, uiteindelijk een stabiel keto-amine ontstaat.

Naast HbA_{1c} komen in kleinere hoeveelheid andere hemoglobinefracties voor, zoals HbA_{1a1} , HbA_{1a2} en HbA_{1b} . Bij HbA_{1a1} en HbA_{1a2} is respectievelijk fructose-1-6-fosfaat en glucose-6-fosfaat-gebonden aan het eindstandige valine. HbA_{1b} is waarschijnlijk een afbraakproduct van HbA_{1c} . Deze subfracties van geglycosyleerd hemoglobine vormen te zamen de HbA_1 -fractie. Als gemeenschappelijk kenmerk hebben ze de eigenschap bij kation-uitwisselingschromatografie voorafgaande aan het HbA_0 ($\alpha_2\beta_2$) geëluëerd te worden. Glycosylatie heeft ook op andere plaatsen dan het eindstandige valine in het hemoglobinemolecuul plaats. De loopsnelheid bij kolomchromatografie wordt hierdoor echter niet beïnvloed, zodat deze

produkten ook in de HbA_0 -fractie voorkomen en dan niet worden meegemeten bij kation-uitwisselingschromatografie.

Glycosylatie van hemoglobine heeft gedurende de hele levensduur van de erythrocyt plaats. De mate van glycosylatie van hemoglobine is daarom geringer bij jonge dan bij oudere erythrocyten. Een kortere levensduur van erythrocyten, zoals voorkomt bij versterkte hemolyse, gaat gepaard met een geringer percentage geglycosyleerd hemoglobine. Blootstelling van erythrocyten aan verhoogde glucosespiegels, zoals bij patiënten met diabetes mellitus het geval is, leidt tot een verhoogd geglycosyleerd hemoglobinegehalte. Meting van de stabiele fractie van het geglycosyleerde hemoglobine biedt in principe, wegens de lange halfwaardetijd, de mogelijkheid een indruk te krijgen over de glucoseregeling in de voorafgaande twee tot drie maanden. Aan de interpretatie van de verkregen resultaten zijn, mede afhankelijk van de gebruikte bepalingmethode, een aantal problemen verbonden.

Bepalingsmethoden van geglycosyleerd hemoglobine

Voor de bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte is een aantal methoden beschreven: kation-uitwisselingschromatografie (met lange en korte kolommen), HPLC („high performance liquid chromatography”), „iso-electrofocusing”, agarelektroforese en colorimetrie. Elke methode heeft bezwa-

Academisch Ziekenhuis, afd. Interne Geneeskunde, Oostersingel 59, 9711 XE Groningen.
Prof.dr. W.D. Reitsma, internist.

ren. Bij chromatografische methoden bestaat het gevaar, dat behalve het stabiele aan keto-amine gebonden glucose, ook instabiele glycosylatie-tussenproducten worden gemeten, die sterk fluctueren afhankelijk van de heersende glucosespiegel. Dit probleem wordt voorkomen door de erythrocyten gedurende ten minste zes uren bij 37°C in een glucosevrij medium te incuberen.¹ Bij patiënten met uremie wordt carbonyl-HbA gevormd, dat met de chromatografische methode wordt meegemeten als HbA_{1c}. Bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie ontstaat hierdoor ten onrechte de indruk dat het HbA_{1c}-gehalte verhoogd is. Deze bezwaren bestaan niet bij gebruikmaking van de colorimetrische methode.² Ook abnormale hemoglobinen, zoals sikkelcelhemoglobine en foetale hemoglobine beïnvloeden wel de chromatografische, maar niet de colorimetrische methode.³ Andere mogelijk storende factoren bij chromatografische methoden zijn hypertriglyceridemie, loodintoxicatie en alcoholmisbruik. Met de iso-electrofocusing is stabiel en onstabiel HbA_{1c} wel te scheiden.⁴ Een alternatief waarbij HbA₀ en HbA_{1c} goed te scheiden zijn is agarelektroforese.

De colorimetrische methode van Flückiger en Winterhalter lijkt vele voordelen te hebben boven de genoemde methoden wegens de specificiteit voor aan keto-amine gebonden glucose, het niet beïnvloed worden door abnormale hemoglobinen en vooral het niet meemeten van labiele glycosylatiefracties.⁵ De test heeft echter het nadeel moeilijk te standaardiseren te zijn. Een wisselende mate van achtergrondkleurabsorptie en mogelijk de invloed van vrije glucose in het serum zijn andere bezwaren.⁶

Op grond van bovengenoemde overwegingen bestaat er geen eenstemmigheid over de methode van voorkeur. Reproduceerbaarheid van de gebruikte bepaling is essentieel, omdat een geringe verschuiving van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte mogelijk overeenkomt met een grote verschuiving in het gemiddelde glucosegehalte.⁷ Het gebrek aan overeenstemming over de te volgen methode heeft verder als nadeel dat de verkregen resultaten niet goed te vergelijken zijn. In ieder laboratorium worden daarom met de gebruikte methode de normale waarden bij gezonde personen bepaald. Bij gebruikmaking van een chromatografische methode werden bijvoorbeeld normale waarden gevonden (gem. \pm 2SD) voor totaal HbA₁ van 4,1-7,9% en voor HbA_{1c} van 2,7-5,4.⁸ Bij gebruikmaking van de colorimetrische methode werden normale waarden gevonden van 5,7-8,3.⁹

Klinisch gebruik van de bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte

Ook bij een betrouwbare bepaling van geglycosyleerd hemoglobine is de interpretatie daarvan als maatstaf voor diabetesregulatie aan beperkingen onderworpen. Glycosylatie van hemoglobine is een langzaam proces, afhankelijk van de hoogte van de glucosespiegel in het bloed en de duur van de hyperglykemie. Bij een stabiele diabetes mellitus met

continu ongeveer dezelfde gemiddelde verhoging van het glucosegehalte wordt dit goed weergegeven in het geglycosyleerde hemoglobinegehalte. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met diabetes mellitus type II die worden behandeld met een dieet, waaraan wel of niet een oraal antidiabeticum is toegevoegd. Bij patiënten met diabetes mellitus type I met insuline-substitutie bestaat die relatie ook, wanneer er sprake is van een gelijkmatige regulering van het bloedglucosegehalte. De relatie met de actuele glucosespiegels en eveneens met het glucoseverloop gedurende de laatste twee maanden gaat echter verloren, wanneer er sprake is van een minder stabiele diabetes mellitus waarbij de glucosedagcurven sterk wisselen.⁹ Een verhoogd gehalte aan geglycosyleerd hemoglobine kan dan bijvoorbeeld berusten op een ernstige ontregeling twee weken tevoren, die zich intussen weer heeft hersteld. Bij dergelijke patiënten wijst een verhoogd geglycosyleerd hemoglobinegehalte er uiteraard wel op, dat de diabetesregeling onvoldoende is. Aanpassing van de insuline-dosering dient echter te geschieden op geleide van bloedsuikerdagcurven. Voor het scherp instellen van diabetes mellitus op insulinesubstitutie wordt gebruik gemaakt van zelfcontrole met behulp van strips voor glucosebepaling (Haemoglukotest). Tijdens een acute ontregeling is het geglycosyleerde hemoglobinegehalte evenmin van belang voor de te volgen therapie. Regelmatige bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte, bijvoorbeeld iedere drie maanden, is wel belangrijk bij prospectief onderzoek van het verband tussen bloedsuikerregeling en eventueel later optredende complicaties. Wanneer door het instellen met behulp van continue subcutane insulinetoediening door middel van een pompje een betere regulering wordt verkregen, komt dit tot uiting in een daling en vaak een vrijwel normaal worden van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte.

Tijdens de zwangerschap bij patiënten met diabetes mellitus bevestigt een normaal geglycosyleerd hemoglobinegehalte een goede regulering van de glucosestofwisseling. Scherpe bloedsuikerregeling vanaf het moment van de conceptie lijkt van belang te zijn voor het verminderen van het risico van congenitale afwijkingen bij het kind. De bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte is dan bij de beoordeling van de regulering naast de bepaling van het bloedsuikergehalte van belang.

Een discrepantie in de zin van normale glucosedagcurven, door de patiënt zelf bepaald, en een verhoogd geglycosyleerd hemoglobinegehalte bewijst dat er af en toe verhoogde glucosespiegels in het bloed optreden, wat een reden kan vormen om de door de patiënt verkregen resultaten te wantrouwen. Onjuist resultaat kan berusten op al dan niet bewuste fouten bij de aflezing van de Haemoglukotest.

Voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus is de bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte niet geschikt. De glucosespiegels zijn hier maatgevend. Een verhoogd geglycosyleerd hemoglo-

binegehalte wijst natuurlijk bijna zeker op het bestaan van diabetes mellitus. De bepaling is echter niet nauwkeurig genoeg om tot een definitieve diagnose te komen wanneer er sprake is van een licht gestoorde glucosetolerantietest. Hier gelden de criteria zoals die geformuleerd zijn na een standaardbelasting met 75 gram glucose volgens de WHO-normen.¹⁰

Bepaling van het geglycosyleerde hemoglobine vormt, mits op de juiste wijze geïnterpreteerd, een waardevolle aanvulling bij de diabetesbehandeling. Het geeft een goede indruk over de algemene glucoseregulering van de patiënt. Het is een belangrijk criterium bij prospectieve studies over diabetesregulering en het eventueel later optreden van complicaties. Een verhoogd geglycosyleerd hemoglobinegehalte wijst altijd op een niet-optimale diabetesregulering, ook wanneer de verkregen dagcurven van de glucosespiegels bevredigend lijken. Aan de hand van gecontroleerde bloedsuikerbepalingen moet dan getracht worden tot een scherpere diabetesregulering te komen.

Over de gewenste frequentie van de bepaling van het geglycosyleerde hemoglobinegehalte bestaat geen eenstemmigheid. In het algemeen lijkt het bij van insuline afhankelijke diabetespatiënten niet zinvol de bepaling vaker dan drie- tot viermaal per jaar uit te voeren. Tijdens de zwangerschap is een grotere

frequentie te verdedigen, bijvoorbeeld bepaling eenmaal per maand of per twee maanden. Bij patiënten met diabetes mellitus type II kan volstaan worden met één of twee bepalingen per jaar.¹¹

LITERATUUR

- 1 Compagnucci P, Cartechini MG, Bolli G, Feo P de, Santeusano F, Brunetti P. The importance of determining irreversibly glycosylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 1981; 30: 607-12.
- 2 Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KW. Hemoglobin carbamylation in uremia. *N Engl J Med* 1981; 304: 823-7.
- 3 Pecoraro RE, Graf RJ, Halter JB, Beiter H, Porte D. Comparison of a colorimetric assay for glycosylated hemoglobin with ionexchange chromatography. *Diabetes* 1979; 28: 1120-5.
- 4 Welinder BS, Svendsen PA. Heterogeneity of the haemoglobin-A_{1c}-band in isoelectric focussing. *Diabetologia* 1980; 19: 465-7.
- 5 Flückiger R, Winterhalter KH. In vitro synthesis of hemoglobin A_{1c}. *FEBS Lett* 1976; 71: 356-60.
- 6 Kennedy AL, Mehl TD, Merimee TJ. Nonenzymatically glycosylated serum protein: spurious elevation due to free glucose in serum. *Diabetes* 1980; 29: 413-5.
- 7 Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful? *N Engl J Med* 1984; 310: 384-5.
- 8 Miedema K. Hemoglobine A_{1c}; ontwikkeling van een bepalingsmethode en enige klinische toepassingen. Groningen: 1981. Proefschrift.
- 9 Essen LH van. Geglycosyleerd haemoglobine, een nieuwe parameter voor diabetes-regulatie? Groningen: 1982. Proefschrift.
- 10 WHO Expert committee on diabetes mellitus 1980. Second Report. WHO Tech Rep Ser 1980; nr 646.
- 11 Health and public policy committee of the American college of physicians. Position paper. Glycosylated hemoglobin assays in the management and diagnosis of diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1984; 101: 710-3.

April 1985

Fibrinolytische therapie

J. VREEKEN

De belangstelling voor de fibrinolyse kent „ups and downs”. Het zou interessant zijn het aantal publikaties dat per jaar over fibrinolyse is verschenen sinds de introductie van het begrip door Dastre,¹ in 1893, te tellen. Vrijwel zeker zou dan de op en neer gaande belangstelling voor dit verschijnsel naar voren komen. Hoe dan ook, er is nu en waarschijnlijk ook de komende 5-10 jaren een heel duidelijke „up”. Dit is onder andere duidelijk op te maken uit de gecombineerde vergadering die de Nederlandse Vereniging voor Vaatchirurgie en de Nederlandse Vereniging voor Angiologie in november 1984 hebben gehouden en waarvan elders in dit nummer verslag wordt uitgebracht.

Een toenemende belangstelling is er ook geweest toen de eerste fibrinolytica (streptokinase, later urokinase) werden geïntroduceerd (begin van de jaren zestig). Later werd het weer stiller, toen vervelende en overwachte bloedingscomplicaties bij het gebruik van fibrinolytica werden gezien. Hierdoor, maar

bovendien door het toenemen van chirurgisch-technische mogelijkheden zette de behandeling met fibrinolytica niet echt door. Vanaf 1979 ontstond een hernieuwde belangstelling voor deze stoffen door de introductie van lokaal toe te dienen, lager gedoseerde fibrinolytica. Hoewel de bloedingsrisico's van een dergelijke behandeling zeker minder zijn dan die van de systemisch toegediende fibrinolytica zijn ze ook niet geheel en al weg te cijferen. Terwijl de plaatsbepaling van de lokaal toe te dienen fibrinolytica binnen het therapeutisch arsenaal aan geneesmiddelen nog verre van volledig is (wat is de betekenis van atherosclerose, en van fibrinevorming bij een arteriële afsluiting? Hoe oud mag de afsluiting zijn? Wat is de optimale dosis? Hoe zijn de vroege maar vooral ook de late resultaten? Wat is speciaal bij de perifere arteriële afsluiting de afbakening ten opzichte van de vaatchirurgie? Wat zijn precies de bloedingsrisico's ook bij de lage doses? enz.), komen al weer nieuwe mogelijkheden in het verschiep. Dank zij het werk van Collen uit Leuven zijn de eerste klinische onderzoeken gestart met „weefsel-plasminogeenactivator” (tissue plasminogen activator t-PA). Deze stof, die nu via de recombinantmethode gemaakt kan

Academisch Medisch Centrum, afd. Interne Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.
Prof.dr. J. Vreeken, internist.