



# Diabetes mellitus 2

P. Bol

Deze aflevering behandelt de therapie van diabetes mellitus. Type 1 diabetes vergt de dagelijkse toediening van insuline. Dit hormoon is er in vele soorten, met een snelle tot trage werking. In de toekomst is wellicht – naast transplantatie – het in de lever inbrengen van bètacellen mogelijk. Bij type 2 diabetes, vaak een combinatie van tekortschietende insulineproductie en perifere insulineresistentie, is meestal geen insulinesuppletie nodig. Afvallen, dieet en bewegen zijn hier de basis van de therapie. Daarnaast zijn er orale antidiabetica. Ten slotte zijn er een paar opmerkingen over tandheelkunde en diabetes.

BOL P. Diabetes mellitus 2. Ned Tijdschr Tandheelkd 2002; 109: 27-28.

## Type 1 diabetes

Bij juveniele diabetes ofwel diabetes mellitus type 1 (DM1) is sprake van een zeer geringe of afwezige insulineproductie (Foster, 1998). Dit is een conditie die na verloop van tijd niet meer met het leven verenigbaar is; ook bij een uitgekend dieet zal de patiënt in een ketoacidotisch coma geraken. In 1922 slaagden Banting en Best erin om insuline vrij te maken uit slachtdieren en deze gezuiverd aan patiënten toe te dienen. Sindsdien heeft de insuliner therapie een grote vlucht genomen. Nog steeds worden alvleesklieren van slachtdieren als bron gebruikt, maar insuline kan ook synthetisch vervaardigd worden. Hoewel veel duurder, neigt men ertoe om vaker humaan insuline voor te schrijven; dit wordt gemaakt door bacteriën die een stukje DNA coderend voor insulineproductie ingebouwd hebben gekregen (Wolffers, 1999). Een stap verder is het analoge insuline, waarbij in het insuline-eiwit twee aminozuren verwisseld zijn (lispro-insuline, o.a. Humalog®).

Miljoenen mensen over de hele wereld meten dagelijks hun glucosespiegel en dienen zichzelf insuline toe, over het algemeen 2 keer per dag. Hierbij moet tussen Scylla en Charybdis worden doorgezeild. Enerzijds moeten hoge glucosespiegels (glucotoxicose) en ketoacidotische condities worden vermeden, anderzijds loert het gevaar van een relatief te hoge insulinespiegel met bijbehorende sterke glucosedaling en dientengevolge hypoglykemie. Zo zal door het niet nemen van een maaltijd waarop bij het spuiten geanticipeerd is, de hoeveelheid insuline te hoog zijn. Daarentegen zal bij een koortsende ziekte de insulinebehoefte verhoogd zijn en bij een sportwedstrijd verlaagd. Dit betekent dat de patiënt heel genuanceerd moet besluiten tot de noodzakelijke dosis en door zijn arts hierover goed geïnstrueerd moet zijn.

De moderne aanpak van DM1 biedt echter de mogelijkheid om niet meer zoals vroeger een rigide Spartaans dieet te volgen (Foster, 1998). Bij een goede instelling is zelfs af en toe wat zoets mogelijk, als de eiwit- en vetcomponent van de voeding maar zorgvuldig op het gewenste niveau blijft. Insuline is er in vele verschillende vormen, van snelwerkend, via middellang, tot traag (Foster, 1998; Wolffers, 1999). Kortwerkende (o.a. Actrapid®) en middellangwerkende (o.a. Humuline®) middelen kunnen gecombineerd worden tot een mengsel (o.a. Mixtard®). En middellangwerkende en langwerkende (o.a. Ultratard®) middelen kunnen ook gemengd worden (o.a. Monotard®).

Een zogenoemde insulinepen vergemakkelijkt de

toediening en kan zelfs door de kleren heen prikken (Wolffers, 1999). Voordeel is een betere maatschappelijke inpassing, nadeel de hoge prijs. Met de pen prikt men niet 2 keer per dag maar 4 keer: 3 keer een kortwerkende insuline voor of na de maaltijden en 1 keer een middellangwerkend insuline voor het slapengaan. Een geïmplanteerd insulinepompje is voor sommige patiënten een ideale oplossing. De batterijen kunnen drie tot vijf jaar mee; de insulinevoorraad moet natuurlijk steeds van buiten aangesloten worden. Men kan binnenkort volledig computergestuurde pompjes verwachten die het bloedglucose meten en analoog handelen. Dat betekent echter niet dat de instelling dan zo optimaal is dat er geen complicaties van de diabetes meer optreden.

In de toekomst is er waarschijnlijk een verbetering van de transplantatie van alvleesklieren te verwachten (Köhler, 2001), namelijk door het selectief uitschakelen van de T-afweercellen, die het op de eilandjes van Langerhans gemunt hebben, ook in een transplantaat. Toekomstmuziek is de injectie van miljoenen insulineproducerende cellen in de poortader van de lever. De in het levervaatstelsel vastlopende cellen maken de lever vervolgens tot een insulineproducerend orgaan.

## Type 2 diabetes

De meeste patiënten met type 2 diabetes (DM2) kunnen zonder insuline. Zij hebben immers functionele bètacellen, hoewel de productiviteit van die cellen na jaren toparbeid gedaald kan zijn (Bol, 2001). En de doelorganen van hun insuline kunnen insulineresistentie ontwikkeld hebben. Om het evenwicht te herstellen zijn meestal twee ingrijpende maatregelen nodig, die de levensstijl danig beïnvloeden: flink afvallen, wat een dieet betekent, en meer bewegen. Vooral het slinken van het viscerale vet kan de invloed deze stoorzender van het subtiele hormonale tegenkoppelingsspel rond de energiehuishouding drastisch beperken. Bewegen heeft twee voordelen: tijdens inspanning zijn spieren veel toegankelijker voor glucose dan in rust en beweging geeft een zekere massage van de alvleesklier wat zijn functie bevordert.

Meestal zullen, zeker zolang voorgaand programma nog geen resultaat heeft opgeleverd, orale antidiabetica nodig zijn. Daarvan zijn er twee hoofdklassen, biguaniden en sulfonylureumderivaten. Eerstgenoemde middelen werden al in 1918 ingezet, dus vier jaar vóór de eerste

## Samenvatting

Trefwoorden:

- Stofwisselingsziekten
- Diabetes mellitus

Datum van acceptatie:

4 december 2001.

Adres:

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Faculteit Civiele techniek en

Geowetenschappen

Sectie Gezondheidstechniek

TU Delft

Postbus 5048

2600 GA Delft

pbol@xs4all.nl

toepassing van insuline. De biguaniden gaan de afbraak van glycogeen tot glucose tegen en ze remmen de glyconeogenese in de lever (Foster, 1998; Wolffers, 1999). Ook reduceren ze de opname van koolhydraten uit de darm. Ze kunnen gebruikt worden voor monotherapie bij obesitaspatiënten. Eventueel kunnen ze in combinatie met insuline of sulfonylureumderivaten worden gebruikt. Hypoglykemie kan niet door biguaniden ontstaan. Hun belangrijkste bijwerking is de kans op lactaatvergiftiging; dit kan optreden bij 5 tot 9 op de 100.000 gebruikers en is in de helft van de gevallen letaal. Patiënten met nierziekten (een frequente aandoening onder patiënten met diabetes) mogen daarom geen biguaniden gebruiken. De bekendste biguanide is metformine (o.a. Glucophage®).

Sulfonylureumpreparaten stimuleren de insulineproductie in de bètacellen van het pancreas (Foster, 1998; Wolffers, 1999). In tegenstelling tot biguaniden zijn ze dus nutteloos bij patiënten met een afwezige of lage bèta-celfunctie. Ze kunnen gebruikt worden in combinatie met de biguaniden. Hun belangrijkste bijwerking is de kans op hypoglykemie, vooral onder ouderen en mensen die alcohol misbruiken. Er zijn vele soorten, zoals de eerste generatie waaronder tolbutamide (o.a. Rastinon®) en tolazamide (o.a. Tolinase®), en de tweede generatie waaronder glibenclamide (o.a. Daonil®), glipizide (o.a. Glibenese®) en gliclazide (o.a. Diamicon®). De tweede generatie wordt deels door de lever en deels door de nieren uitgescheiden, dus ook die middelen zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met nierziekten.

Verwant met de sulfonylureumderivaten zijn de thiazolidinedionen (TZD's) (Foster, 1998; Biomedis, 2001). De eerste stof van die klasse van antidiabetica dateert al van eind jaren zeventig. De hoofdwerving van de TZD's is het verminderen van de gevolgen van insulineresistentie; ze verhogen de gevoeligheid van de doelweefsels voor insuline. Dit impliceert dat er een zekere insulineproductie moet zijn, anders zijn TZD's nutteloos (zoals bij DM1). Belangrijkste aangrijpingspunt is een familie van transcriptiefactoren die betrokken is bij de genoomexpressie inzake metabole processen: de 'peroxisome proliferator-activated receptors' (PPAR's). Hiervan bestaan drie soorten (alfa, gamma en delta), waarvan PPAR-gamma het meest de ligand TZD bindt. PPAR-gamma speelt een belangrijke rol bij de differentiatie van fibroblasten tot vetcellen en bij de facilitering van glusosetransport van plasma naar vetcellen, en ook spiercellen.

Verhoogde opnamecapaciteit voor glucose in deze weefsels heeft meer voordelen dan alleen een gezonder celmetabolisme, zoals in de spiercel. Namelijk de vermindering van de orgaanstress van het pancreas en de remming van de gluconeogenese en glucoseafgifte door de lever. Dit kan tot gevolg hebben dat de voorschrijdende vermindering van de bèta-celfunctie in de alvleesklier tot staan komt, zodat er sprake is van een conservering van de insulineproductie. Daarnaast blijken TZD's een gunstige invloed op het lipidenprofiel in het plasma te hebben. Eveneens gunstig, maar nog onverklaard, is de herverdeling van het lichaamsvet: van visceraal naar subcutaan. Dit is prognostisch nog belangrijker dan een daling van de Quetelet-index.

Metformine heeft eveneens een gunstige invloed op

insulineresistentie en lipidenprofiel. In de huidige centrale Europese registratie zijn de TZD's rosiglitazon (Avandia®) en pioglitazon (Actos®) een adjuvans bij patiënten die een onvoldoende controleerbare glucosespiegel hebben, ondanks een maximale dosering van metformine. Bij overgevoeligheid voor of contra-indicaties tegen metformine is combinatie met een sulfonylureumderivaat aangewezen. Monotherapie met TZD's is in Nederland niet toegestaan. Omdat leverstoornissen zijn waargenomen door TZD's, vormt leverlijden een contra-indicatie.

Een geheel andere categorie vormt acarbose dat in de dunne darm de opname van koolhydraten remt (Wolffers, 1999). Het is hooguit een ondersteuning van het dieet en kent vervelende bijwerkingen zoals windrigheid, darmkrampen en diarree. Die verschijnselen nemen echter na enkele maanden af. Incidenteel zou leverbeschadiging kunnen optreden.

## Diabetes en tandheelkunde

Tandartsen hebben in hun praktijk heel wat patiënten met diabetes, al of niet gediagnosticeerd; gemiddeld circa 100! Afspraken in de ochtend zijn voor hen het best (Lalla en D'Ambrosio, 2001). Indien de patiënten insuline spuiten, dient behandeling tijdens een insulinepiek vermeden te worden, wegens kans op hypoglykemie. Wat moet men doen wanneer iemand die bekend is als diabetespatiënt in een coma geraakt? Dan dient altijd in enigerlei vorm suiker of glucose te worden toegediend. Bij hypoglykemie zal dit direct helpen en indien er ketoacidose is zal een beetje extra glucose geen ramp zijn. Ook kan men het anti-insulinehormoon glucagon injecteren, maar dat zal in menige praktijk ontbreken.

Salicylaten verhogen insulinesecretie en -gevoeligheid en kunnen zo samen met orale sulfonylureumderivaten hypoglykemie veroorzaken; daarom moeten die middelen niet gebruikt worden in geval van DM. De mondhygiëne van diabetespatiënten moet nog veel rigouzeur worden nagestreefd dan anders, want vooral parodontitis komt frequenter voor. Uiteraard is daarom roken zeker te ontraden, ook al in verband met tal van andere aspecten van DM. De speekselfunctie is vaak gestoord; infecties met fungi of de gist *Candida* komen relatief veel voor. Soms is candidiasis (meest vaginaal) zelfs het eerste symptoom van DM. En ten slotte moet men beseffen dat de wondgenezing bij DM niet ideaal is.

## Literatuur

- BIOMEDIS. Highlights from the Takeda Satellite Symposium. 1st International Symposium on PPARs. Florence, Italy, April 4-7, 2001. Tokyo: Biomedis, 2001.
- BOL P. Diabetes mellitus deel 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 501-502.
- FOSTER DW. Diabetes mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, 1998: 2060-2081.
- KÖHLER W. Vernieuwd eilandennrijk. Transplantatie kan suikerziekte genezen. NRC Handelsblad 3-11-2001: 41.
- LALLA RV, D'AMBROSIO JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. J Am Dent Assoc 2001; 132: 1425-1432.
- WOLFFERS I. Medicijnen 2000-2001. CD-Rom Natuur & Techniek. Amsterdam: Contact, 1999.