



Diabetes mellitus 1

P. Bol

Diabetes mellitus is een van de grote chronische aandoeningen in de bevolking. In Nederland hebben meer dan een half miljoen mensen de ziekte, van wie bijna de helft er niet mee bekend is. Diabetes geeft een verminderde levenskwaliteit, vooral vanwege de complicaties op langere termijn, en een kortere levensverwachting. In deze aflevering komen pathogenese, pathologie, etiologie en epidemiologie aan bod. In de volgende aflevering zullen de therapeutische opties worden besproken.

BOL P. Diabetes mellitus 1. Ned Tijdschr Tandheelkd 2001; 108: 501-502.

Diabetes mellitus (DM) betekent letterlijk 'zoete vloed' en inderdaad zijn een paar belangrijke elementen hiermee benoemd: veel drinken, veel plassen en suiker in de urine (Ruwaard en Feskens, 1997; Foster, 1998). De Egyptische Papyrus Ebers (1600 v.Chr.), die over medische zaken gaat, beschrijft de diagnostiek. Als de urine van de patiënt uitgestort wordt op een dorsvloer en de vliegen komen erop af, dan is er sprake van suikerziekte. Die suiker komt in de urine omdat de spiegel in het bloed hoger is dan de nierepithel. Een te hoog glucosegehalte in het bloed is nog steeds de definitie van diabetes (World Health Organization - WHO, 1985).

Pathogenese en pathologie

Deze stofwisselingsziekte wordt veroorzaakt door een ontregeling van de sturing van de bloedglucosepiegels door insuline (Foster, 1998). Dit hormoon wordt geproduceerd door de bètacellen in de zogenaamde eilandjes van Langerhans in de alvleesklier, op geleide van de bloedsuikerspiegel. Niet alleen een gestoorde insulineproductie kan de oorzaak van diabetes zijn, maar zoals verderop besproken, ook verminderde gevoeligheid voor insuline van de perifere weefsels (insulineresistentie) (Turtle en Tan, 2000).

De doelorganen van insuline zijn vooral de dwarsgestreepte spieren, het vetweefsel en de lever, die speciale insulinerceptoren bezitten (Foster, 1998). Insuline bevordert de opname van glucose door deze weefsels; de biochemie van de signaaltransductie vanaf receptorbinding tot de uiteindelijke glucose-instroom is complex. De spieren zullen de glucose grotendeels opslaan als glycogeen en deels gebruiken voor de omzetting van adenosinemonofosfaat in adenosinetrifosfaat, de energiebatterijtjes van de cel. Het vetweefsel zal de glucose omzetten in vetzuren en deze stapelen, en de lever legt een glycogeen voorraad aan met de binnenstromende glucose. Dit laatste is onze buffervoorraad, na meer dan 8 uur vasten is vrijwel alle glucose-aanvoer afkomstig uit de lever plus nog een klein beetje uit de nieren. Deze glucose komt overigens niet alleen van afgebroken glycogeen, maar ook uit gluconeogenese: glucoseproductie uit andere moleculen, zoals aminozuren, glycerol en melkzuur.

Met te weinig of geen insuline of wanneer er resistentie tegen insuline bestaat, stagneert deze essentiële energiehuishouding. De spieren worden omspoeld door veel glucose, maar kunnen deze niet of onvoldoende opne-

men. Om energie te winnen moeten de spiercellen eiwitten en vetten gaan gebruiken, energetisch ongunstig en leidend tot metaboliëten die nog veel energie bevatten, maar ook toxisch zijn, zoals aceton en alfa-hydroxyboterzuur. Deze stoffen kunnen het zogenaamde ketoacidotische coma veroorzaken. De lever zal op het niet-binnendringen van glucose reageren met een opvoering van de gluconeogenese, daartoe mede gestimuleerd door glucagon (de antagonist van insuline, geproduceerd door de alfacellen in het pancreas). De toegenomen gluconeogenese in de lever is een ongelukkig mechanisme, want deze glucose wordt uitgescheiden in het bloed en draagt bij aan de reeds hoge spiegels.

Deze glucose-intolerantie met zijn steeds maar te hoge glucoseniveaus leidt tot schade aan allerlei weefsels, vooral aan de perifere zenuwen en het vaatendotheel (glucosetoxiciteit). En dat is aanleiding tot allerlei microvasculaire stoornissen zoals retinopathie, die zelfs tot blindheid kan leiden. Voorts glomerulopathie, die uiteindelijk terminale nierinsufficiëntie kan veroorzaken, reden waarom een kwart van de Nederlandse dialysepatiënten DM heeft. Ook de vascularisatie van de huid (ulcera) en in de acra loopt gevaar en uiteindelijk kan dit op het verlies van tenen of een hele voet uitlopen. Daarnaast is ook macrovasculair lijden, zoals coronaire hartziekten en beroertes, een gevreesd gevolg van DM.

Wat zijn de predisponerende factoren voor DM type 2? Naast genetische aanleg staan adipositas (vooral viscerale obesitas) en te weinig lichaamsbeweging voorop (Foster, 1998). Verbetering van deze twee factoren kunnen dan ook een beginnende DM2 drastisch doen verbeteren en medicatie overbodig maken. Daarnaast spelen leeftijd, voedingspatroon, Quetelet-index, een hoog plasmacholesterolgehalte (met weinig high-density lipoproteïnen) en hypertriglyceridemie een rol. Deze factoren zijn op zich al bevorderend voor vaatlijden, dat door DM2 ook al bevorderd wordt. Daarom ontwikkelen mensen met DM2 vaak vaatlijden en vice versa. Een meestal tijdelijke vorm van diabetes kan optreden tijdens de zwangerschap.

Etiologie en epidemiologie

Er worden meerdere typen diabetes onderscheiden, de belangrijkste zijn type 1 (DM1) ofwel juveniele diabetes, en type 2 (DM2) ofwel ouderdomsdiabetes (Ruwaard en Feskens, 1997; Foster, 1998). DM1 ontstaat meestal op jonge leeftijd en wordt gekenmerkt door het (bijna)

Samenvatting

Trefwoorden:

- Stofwisselingsziekte
- Diabetes mellitus

Datum van acceptatie:

8 november 2001.

Adres:

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog
Faculteit Civiele techniek en
Geowetenschappen
Sectie Gezondheidstechniek
TU Delft
Postbus 5048
2600 GA Delft

geheel ontbreken van insulineproductie. De bètacellen in het pancreas blijken door T-afweercellen te zijn vernietigd, een auto-immunreactie dus (Köhler, 2001). Wat de aanleiding is tot deze destructie is onbekend, maar het zou een virale infectie van de alvleesklier kunnen zijn (Foster, 1998). Daarnaast is er een sterke genetische component, die – zoals zo vaak – waarschijnlijk over meerdere chromosomen is verdeeld; hier is nog weinig over bekend.

Ouderdomsdiabetes zou beter de naam kunnen dragen van overgewichtdiabetes omdat vooral centrale obesitas predisponeert voor deze verworven aandoening (Foster, 1998). Maar overgewicht komt meest geleidelijk met de jaren, vandaar de term 'maturity onset'. De ontfaaling van het ontstaan van DM2 is in volle gang, blijkt complex en veel is nog onopgehelderd. Duidelijk is wel dat insuline-insufficiëntie en insulineresistentie hand in hand gaan bij het ontstaan van DM2, een proces dat vele jaren kan beslaan (Turtle en Tan, 2000). Wanneer eenmaal de diagnose DM2 valt, is er sprake van een verbroken evenwicht: daarvoor kon een toenemende insulineresistentie nog gecompenseerd worden door een hardwerkende pancreas. Of een geleidelijke achteruitgang in bèta-celfunctie is gemaskeerd door het zeer insulinegevoelig zijn van de doelorganen. Kortom, de graad van insulineresistentie is bepalend voor de pathologie, maar pas het zakken van de insulineproductie onder een zekere grens leidt tot de diagnose DM2.

Het blijkt dat bij veel van de latere patiënten eerst is gecompenseerd door een veel hogere insulineproductie dan normaal. Desondanks is er hyperglykemie, niet alleen na de maaltijd maar de hele dag; deze neemt in hoogte toe met het voortschrijden van het ziekteproces. De 'nuchtere glucose' is hoger dan 7 mmol/l. Daarnaast is er dus meestal hyperinsulinemie, maar desondanks is er een relatief insulinetekort. Na verloop van tijd kan het pancreas de hoge productie niet meer aan, de reden hiervan is onduidelijk. De bètacellen lijken intact en niet sterk verminderd in aantal, dus is er functioneel iets mis; naar het hoe en waarom wordt veel onderzoek verricht.

De grote consument van glucose is het dwarsgestreepte spierweefsel (de hersenen zijn een goede tweede). Maar het vetweefsel wordt steeds meer beschouwd als de 'orchestrator' van de metabole processen die samenhangen met DM2 en zijn voorstadia (Foster, 1998). In de vroegere opvatting was de adipocyt een vetzak en niet meer dan een opslagplaats. Momenteel openbaart de vetcel zich als een subtiel hormonaal orgaan en producent van boodschapperstoffen die communicatie pleegt met tal van organen. Vooral het viscerale vet (dominant bij overgewicht) en de skeletspieren communiceren, en allerlei stoffen uit de buikvetmassa zouden vooral de 'post-receptor signalling' door insuline in de spiercel in de war sturen.

Bij DM2 blijkt een sterke genetische predispositie te bestaan; bij monozygote tweelingen is er een concordantie van 90%. Meerdere verwanten met DM2 betekenen een aanmerkelijk risico. Evenals bij DM1 wordt gedacht aan een polygenetische invloed. Interessant maar controversieel is de hypothese van Barker (Barker, 1995). Kinderen die als foetus weinig nutriënten kregen, zouden relatief weinig pancreasweefsel hebben en een ander vaatbed.

Latere blootstelling aan veel voedsel en dientengevolge overgewicht, zou hen gemakkelijker hyperglykemie, DM2 en hypertensie uitlokken, gevolgd door hart- en vaatziekten. Barker baseert zich deels op Engels materiaal, maar ook op de Nederlandse hongerwinterbaby's (1944-1945). De Nederlander Lumey, die dit materiaal heeft verzameld en geanalyseerd, stelt echter dat die data ongeschikt zijn voor toetsing van Barker's hypothese (Lumey, 2001).

Omdat DM vaak langdurig aanwezig kan zijn zonder dat de patiënt opvallende klachten heeft, is de prevalentie niet goed bekend (Ruwaard en Feskens, 1997). Uit de huisartsregistratie zou per 1994 een prevalentie van ruim een kwart miljoen patiënten blijken. Maar uit gericht onderzoek met behulp van een orale glucosetolerantietest (o.a. de Hoorn Studie en de Zutphen Ouderen Studie) komt men op een schatting van meer dan een half miljoen, wat overeenkomt met ruim 3% van de bevolking. Het betreft meestal ouderen met DM2. De kosten van diabeteszorg in Nederland worden door de Erasmus Universiteit geschat op 1,5 tot 1,9 miljard gulden (Köhler, 2001).

Mondiaal is DM2 is een snel groeiende aandoening met twee belangrijke oorzaken: toenemende vergrijzing en welvaart. Die laatste brengt vaak een negatieve verandering van leefgewoonten met zich mee, resulterend in obesitas en te weinig bewegen. De WHO schat dat de prevalentie in 2010 ongeveer 240 miljoen zal bedragen. Dan zullen Europa plus de Verenigde Staten minder patiënten tellen dan China en Japan gecombineerd (Ellingson, 2001).

Een paar cijfers over patiëntenaantallen (in miljoenen) in respectievelijk 1995 en 2025 (prognose): in India (19,4/57,2), China (16,0/37,6) en de Verenigde Staten (13,9/21,9). De kosten van diabetes bedroegen in het laatstgenoemde land in 1992 105 miljard dollar. Tien miljard daarvan werd overigens maar uitgegeven aan geneesmiddelen, de overige 95 miljoen voor andere posten, waaronder veel poliklinisch handelen (Ellingson, 2001). Themakaarten van de Verenigde Staten in de jaren 1991 t/m 1998 laten een explosie van obesitas zien. Al meer dan 15% van de bevolking heeft een aanmerkelijk overgewicht. De correlatie daarvan met DM2 is aanzienlijk, temeer omdat dikkerds in dat land weinig beweging nemen.

Literatuur

- BARKER DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Med J* 1995; 311: 171-174.
- ELLINGSON LK. Lezing. Lilly Satteliet Symposium 10-9-2001. 37th annual meeting European Association for the Study of Diabetes (EASD): Glasgow, 2001.
- 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 eilandenrijk. *Transplantatie kan suikerziekte genezen*. *NRC Handelsblad* 3-11-2001: 41.
- LUMEY LH. Glucose intolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 2001; 357: 472-473.
- RUWAARD D, FESKENS EJM. Suikerziekte. In: Maas IAM et al, red. *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. Deel I*. Amsterdam: Elsevier/De Tijdstroom, 1997: 269-281.
- TURTLE J, TAN M (EDS). Insulin resistance syndrome: problems and solutions. *Proceedings of symposium in Athens 11-12 May 2000*. *Int J Clin Pract* 2000 (suppl 113).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Study group on diabetes mellitus. WHO technical report series no. 727. Geneva: WHO, 1985.