

Chemische Feitelijkheden

editie 60 | nr 258 | november 2009

DE CONTEXT Een stille epidemie

DE BASIS Bloedsuiker uit balans

DE DIEPTE Remedies voor een raadsel

AUTEUR: ARTHUR VAN ZUYLEN

DIABETES

Na het zoet het zuur

Steeds meer mensen in Nederland hebben last van 'te hoog suiker'. Dit gevleugelde gezegde klinkt misschien wat zoet, maar de onderliggende kwaal is helaas verre van onschuldig. Suikerziekte, of beter gezegd *diabetes mellitus*, is namelijk een chronische aandoening waarbij de suikerspiegel van het bloed te hoog is en die tot ernstige complicaties kan leiden wanneer niet tijdig de juiste maatregelen worden genomen.

Volgens prognoses van het RIVM neemt het aantal mensen met diabetes de komende jaren gigantisch toe: van ruim 750.000 nu tot 1,3 miljoen in 2025. Die stijging komt vrijwel geheel op het conto van type 2 diabetes. Dat heeft deels te maken met de obesitas-epidemie in onze moderne westerse samenleving: steeds meer mensen zijn (veel) te zwaar, waardoor hun risico op type 2 diabetes sterk stijgt.

Gelukkig staan medici niet met lege handen. Mensen met type 1 diabetes kunnen de suikerspiegel in hun bloed in balans brengen door bij zichzelf het hormoon insuline in te spuiten, terwijl er verschillende medicijnen bestaan voor mensen met type 2 diabetes. Ondertussen zoeken wetenschappers verder naar de achtergronden van deze aandoening, én natuurlijk naar nieuwe remedies.

In deze Chemische Feitelijkheid

- De Context: Wat is suikerziekte, en wat is het verschil tussen type 1 en type 2 diabetes? Wat zijn de trends?
- De Basis: Hoe regelt insuline onze suikerbalans?
- De Diepte: Welke therapieën bestaan er voor diabetes? Waardoor werkt bij extreem zware mensen een maagbandje of darmoperatie zo goed?

Hoe langer hoe meer mensen krijgen **suikerziekte** ofwel *diabetes mellitus*. De wereldgezondheidsorganisatie WHO spreekt zelfs van een epidemie, met name in de westerse wereld. Hoe heeft het zover kunnen komen?

Een **stille** epidemie

Volgens de statistieken hangt suikerziekte als een zwaard van Damocles boven onze moderne samenleving. Het aantal mensen met de aandoening stijgt sterk: alleen al in Nederland van ruim 750.000 nu naar misschien wel 1,3 miljoen in 2025, zo voorspelt het RIVM. Onze welvaart katalyseert die toename.

Desondanks is suikerziekte geen moderne kwaal. Integendeel: al in 1500 voor Christus beschrijven de oude Grieken de karakteristieke klinische symptomen, waaronder veel plassen en drinken, vermageren, vermoeidheid en duizeligheid. In het jaar 100 geeft de Griekse arts Aretaeus van Cappadocië de aandoening vervolgens de naam diabetes, wat zoveel betekent als 'doorloop'. Pas rond 1650 legt de Britse arts Thomas Willis een verband met suiker, en een eeuw later voegt diens



Diabetes mellitus is een groeiend gezondheidsprobleem. Alleen al in Nederland komen er jaarlijks zo'n 70.000 patiënten met diabetes bij.

collega en landgenoot William Cullen om die reden de term 'mellitus' ofwel 'honingzoet' toe.

Op zich logisch, want mensen met de chronische aandoening hebben een afwijkende hoge bloedsuikerspiegel. Pas veel later, in 1959, ontdekt men dat er twee hoofdvarianten bestaan: type 1 en type 2 diabetes. De eerste variant komt in die tijd vooral voor bij jongeren en wordt daarom ook wel jeugddiabetes genoemd, de tweede treft men dan nog vooral aan bij ouderen en krijgt daarom het etiket ouderdomsdiabetes.

ORZAAK EN GEVOLG

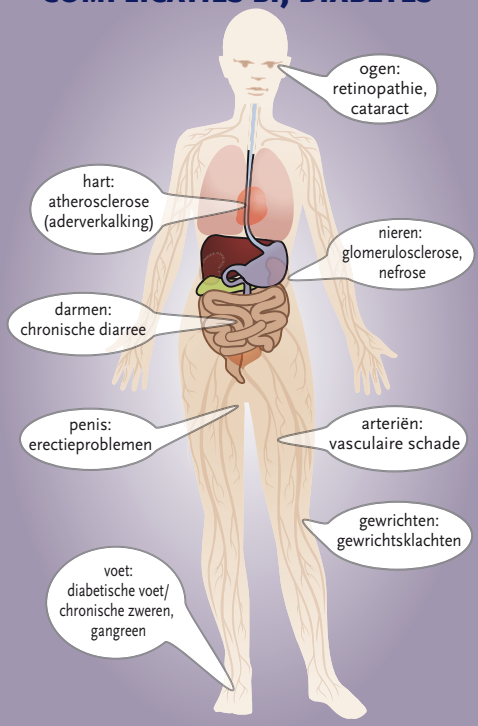
Tegenwoordig is deze klassieke terminologie behoorlijk achterhaald. Van alle getroffen – zowel jong als oud – heeft 10 procent type 1 diabetes. Het gaat hierbij om een auto-immuunziekte, waarbij het afweersysteem heel specifiek cellen in de alvleesklier aanvalt die het hormoon insuline produceren. Deze patiënten hebben (vrijwel) geen insuline in hun bloedbaan, waardoor hun lichaamscellen geen glucose kunnen opnemen en de bloedsuikerspiegel stijgt.

Ongeveer 90 procent van de mensen met diabetes – waaronder ook steeds meer jongeren – heeft momenteel type 2

diabetes. Dat is een stofwisselingsstoornis die wordt veroorzaakt door een combinatie van genetische factoren, overgewicht en te weinig lichaamsbeweging. Hoe het precies komt blijft nog een raadsel, maar duidelijk is dat obese mensen vaak te weinig insuline aanmaken en dat hun lichaamscellen vaak ongevoeliger zijn voor dit hormoon. Door deze insuline-resistentie stijgt de glucosepiegel in hun bloed. Omdat bij type 2 diabetes behalve de glucosetofwisseling meestal ook de eiwit- en vetstofwisseling verstoord raken, is het woord *suikerziekte* trouwens enigszins passé. De naam dekt de lading immers niet meer goed.

Mensen met type 1 diabetes moeten dagelijks insuline spuiten om hun bloedsuikerspiegel te reguleren. Als dit niet goed gebeurt kunnen de gevolgen verstrekkend zijn, met in het ergste geval een hyperglycaemische shock, coma en zelfs overlijden. Zowel bij slecht gereguleerde type 1 als type 2 diabetes wegen de schadelijke effecten op de lange termijn zwaar. Diabetes is een verraderlijke sluipmoordenaar, die onder andere schade in de bloedvaten kan veroorzaken en zo

COMPLICATIES BIJ DIABETES



CLIËNT OF PATIËNT?

Het lijkt haast vloeken in de kerk om mensen met diabetes *patiënten* te noemen. Om stigmatisering te voorkomen spreekt men in het veld liever van *cliënten*. Het woord patiënt blijft voor veel mensen emotioneel erg beladen, want het suggereert afhankelijkheid en hulpbehoefte. Terwijl de meeste mensen met diabetes een vrij normaal leven kunnen leiden zolang ze hun leefstijl aanpassen en hun bloedglucosespiegels goed instellen. Pas als dat misgaat en er als gevolg van hun diabetes orgaanschade ontstaat, worden ze echt afhankelijk van de medische zorg.

DIABETESVARIANTEN

naam	diabetes type 1	diabetes type 2	zwangerschapsdiabetes
kenmerk	irreversibel	reversibel	tijdelijk
oorzaak	afbraak bèta-cellen in eilandjes van Langerhans	leefstijl, genetische factoren	zwangerschap
effect	verstoorde productie insuline	ongevoeligheid voor insuline, verstoorde productie insuline	ongevoeligheid voor insuline

kan leiden tot een hartinfarct of beroerte. Daarnaast hebben diabeten een grotere kans op nier- en zenuw schade. Twee andere karakteristieke gevolgen zijn diabetische retinopathie (oogproblemen door bloedingen of door de vorming van extra vaatjes in het netvlies) en een diabetische voet (het ontstaan van slecht genezende zweren).

EVOLUTIE EN REVOLUTIE

De explosieve toename van het aantal diabeten komt grotendeels door de stijging van het aantal mensen met type 2 diabetes. Dit houdt verband met het toenemende aantal mensen met extreem overgewicht. Voor een plausibele verklaring moeten we ver terug in de historie, want die link is waarschijnlijk het gevolg van een clash tussen evolutie en revolutie. Het lichaam van de moderne mens heeft miljoenen jaren lang geleerd om zo zuinig mogelijk om te gaan met energie. Onze vroege voorouders waren voor hun voedsel volledig afhankelijk van de jacht en de natuur, waardoor schaarste eerder regel dan uitzondering was. Als reserve voor barre tijden wist hun lichaam heel efficiënt elk surplus aan energie op te slaan, voornamelijk in de vorm van vet. Ons lichaam doet dat ook nog steeds,

maar het probleem is dat wij geen echt barre tijden meer kennen.

Sinds de industriële revolutie – op evolutionaire schaal is dat nog heel kort geleden – hebben wij als rijke westerlingen immers eten in overvloed. Bovendien hoeven we tegenwoordig amper moeite te doen om voedsel te bemachtigen. Een bezoek aan de supermarkt volstaat en dat gebeurt vaak nog per auto ook. Onze genen zijn helemaal niet ingesteld op dit moderne leven waarin we te veel eten en te weinig bewegen. Die combinatie leidt onherroepelijk tot overgewicht. Vanzelfsprekend gaat elk pondje door het mondje, maar dat neemt niet weg dat dik zijn als het ware bij ons zit ingebakken.

STRIJDBIJL

Inmiddels lijkt de Nederlandse overheid ertan doordrongen dat we niet langer op deze weg kunnen doorgaan. Vandaar dat de strijdbijl is opgepakt om de obesitas-epidemie in te dammen, onder andere via het nationale Convenant Overgewicht. Wanneer het lukt om het aantal zwaarlijvigen te beteugelen zal ook het aantal mensen met type 2 diabetes afnemen, zo is de stellige verwachting.

Daarnaast worden de pijlen rechtstreeks op diabetes zelf gericht. Het ministerie van VWS betaalt van 2009 tot 2013 bijvoorbeeld 10 miljoen euro mee aan het Nationaal Actieprogramma Diabetes, waarin alle landelijke acties en programma's zijn gebundeld om de toename van diabetes in te perken. Dit programma focust op preventie, goede (zelf)zorg voor mensen met diabetes en het stimuleren van wetenschappelijk onderzoek – zowel naar de oorzaken als naar nieuwe therapieën. Het initiatief komt uit de koker van de Nederlandse Diabetes Federatie, de gemeenschappelijke koepel van alle diabetesorganisaties in Nederland. Aan dit nationale programma werken alle betrokken partijen mee: patiënten, zorgverleners, behandelaars, verzekeraars, onderzoekers en farmaceuten.

DUBBELE ZIEKTELAST

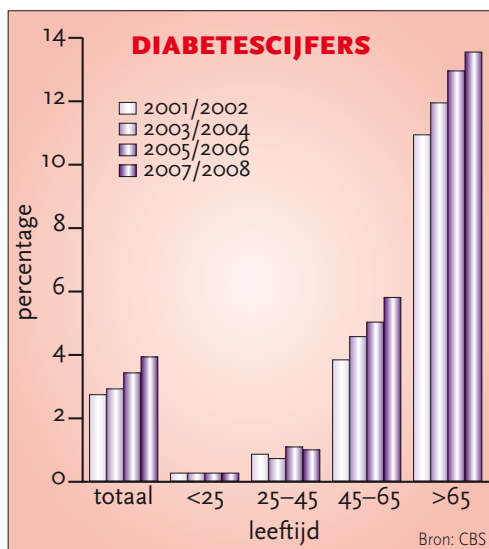


Eind 2007 publiceerde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) het opzienbarende rapport *Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel*. Opzienbarend, want het bevatte niet eerder vertoonde cijfers: één op de zes Nederlanders met diabetes heeft last van depressiviteit. Daarmee lopen mensen met diabetes twee keer zo veel risico op een depressie als mensen zonder diabetes.

Complicerende factor is dat patiënten met deze dubbele ziekte last in de praktijk vaak over het hoofd worden gezien. Volgens de RIVM-cijfers wordt tot nu toe slechts 20 tot 50 procent van hen herkend binnen de diabeteszorg. Een zorgelijke situatie, want mensen met een depressie hebben een grotere kans op slechte glucosewaarden. Ze missen immers vaak de energie en motivatie voor een goede (zelf)behandeling van hun diabetes. Ze volgen dieetadviezen slechter op, bewegen minder, zijn minder therapietrouw en meten minder vaak hun glucosespiegels. Het gevolg: een groter risico op hart- en vaatziekten, nierproblemen en oogafwijkingen. Hierdoor vermindert hun kwaliteit van leven en liggen de kosten voor hun gezondheidszorg navenant hoger.

Het RIVM-rapport adviseerde dan ook dat er binnen de diabeteszorg meer aandacht moet komen voor psychosociale problemen van patiënten. De behandeling van een depressie bij mensen met diabetes kan namelijk dubbel effectief zijn: vermindering van psychische klachten én betere bloedglucosewaarden, waardoor het risico op complicaties daalt. De oplossing ligt in een geïntegreerde en multidisciplinaire zorg, zo bleek in het voorjaar van 2009 tijdens de eerste wetenschappelijke conferentie in Nederland die geheel gewijd was aan diabetes en depressie. Cruciaal is teamwork van professionals die geschoold zijn in diabeteszorg én psychosociale zorg.

Ook internationaal is er veel aandacht voor het groeiende gezondheidsprobleem. Sinds 1991 organiseert de Internationale Diabetes Federatie samen met de WHO op 14 november Werelddiabetesdag, als antwoord op de alarmerende statistieken rond diabetes. Hamvraag blijft of het tijdig kan worden gekeerd.

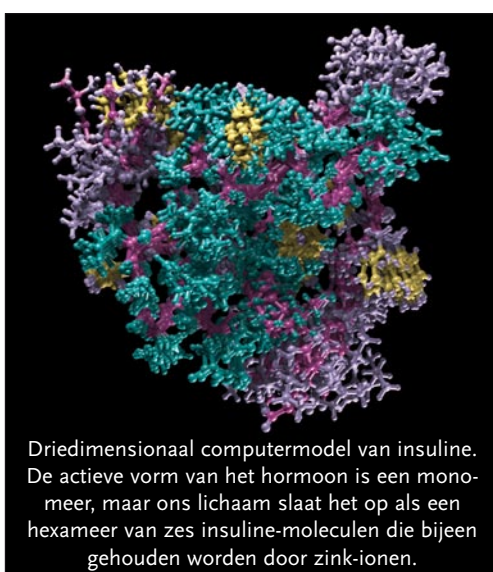


Bij diabetes loopt de glucosehuishouding spaak. Oorzaak is het hormoon **insuline**, dat ervoor zorgt dat lichaamscellen de brandstof glucose opnemen. Gebeurt dit niet – of onvoldoende – dan stijgt de bloedsuikerspiegel.

Bloedsuiker uit balans

Tot in de tweede helft van de negentiende eeuw was het gissen naar de oorzaak van diabetes. Natuurlijk, men wist van de hoge bloedsuikerspiegels en men kende de karakteristieke klinische symptomen van de aandoening. Maar wat er precies misgaat bij mensen met diabetes bleef lange tijd een raadsel. Totdat er vlak na elkaar verschillende belangrijke wetenschappelijke doorbraken plaatsvonden.

Het begon in 1869, toen de nog jonge Paul Langerhans als eerste bepaalde cellen identificeerde in de alvleesklier. Onder zijn microscoop ontdekte de Duitse bioloog/patholoog clusters van cellen die verspreid lagen in de pancreas, maar omdat hun rol onduidelijk was besteedde hij er verder niet zoveel aandacht aan. In 1893 bedacht zijn Franse collega Gustave-Edouard Laguesse dat het om kliercellen moest gaan die stoffen voor onze spijsvertering produceren; hij doopte de clusters de 'eilandjes van Langerhans'. Laguesse borduurde hierbij overigens voort op het werk van de Duitse artsen



Driedimensionaal computermodel van insuline. De actieve vorm van het hormoon is een monomeer, maar ons lichaam slaat het op als een hexameer van zes insuline-moleculen die bijeen gehouden worden door zink-ionen.

Oscar Minkowski en Joseph von Mering. Via experimenten met honden hadden zij in 1889 al ontdekt dat de pancreas een essentiële rol speelt bij het ontstaan van diabetes: wanneer zij het orgaan verwijderden, kregen de dieren stuk voor stuk last van suikerziekte.

In 1901 legde de Amerikaanse arts Eugene Opie als eerste een verband tussen de eilandjes van Langerhans en diabetes. Hij opperde dat destructie van kliercellen in de eilandjes de bron moest zijn van de aandoening. Dat bleek te kloppen. Restte alleen nog de vraag welke verbindingen die cellen eigenlijk aanmaken.

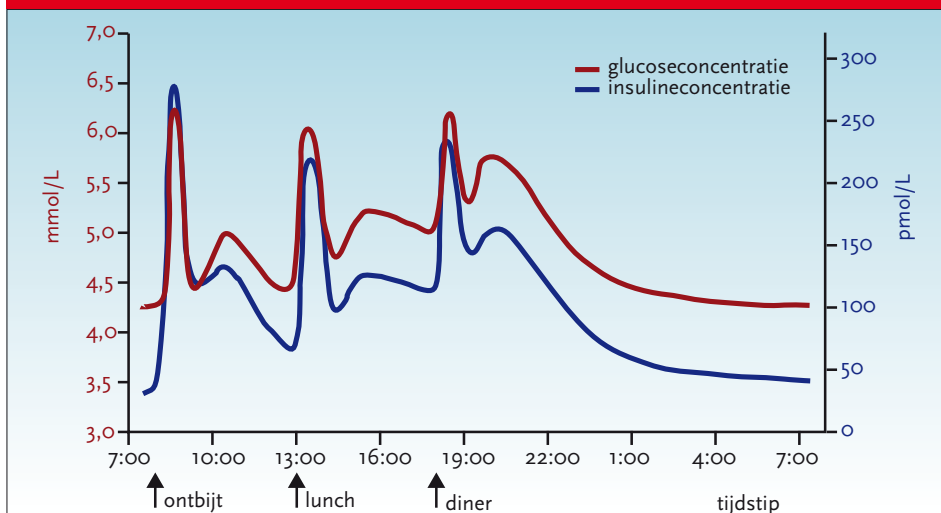
MISSING LINK

Die *missing link* werd 20 jaar later in Boekarest ontdekt door de Roemeense fysioloog Nicolae Paulescu. Hij diende honden met diabetes een extract toe uit een hondenpancreas en zag dat hun bloedsuikerspiegel daardoor snel daalde. Uit het pancreasextract isoleerde Paulescu vervolgens een hormoon dat hij pancreïne noemde; hij vroeg zelfs patent aan op het door hemzelf ontwikkelde isolatieproces van het hormoon.

Helaas voor Paulescu zouden anderen met de grootste wetenschappelijke eer gaan strijken. Want vrijwel tegelijkertijd voerde de Canadese arts Frederick Banting in Toronto samen met biochemicus John Macleod identieke experimenten uit met honden en pancreas-extracten. Zij publiceerden enkele maanden na Paulescu hun vondsten. De werkzame stof werd insuline genoemd, een afgeleide van het Latijnse woord *insula* (eiland). Tot verbazing van velen ontvingen de twee Canadezen – en niet de Roemeen – hiervoor in 1923 de Nobelprijs voor de geneeskunde.

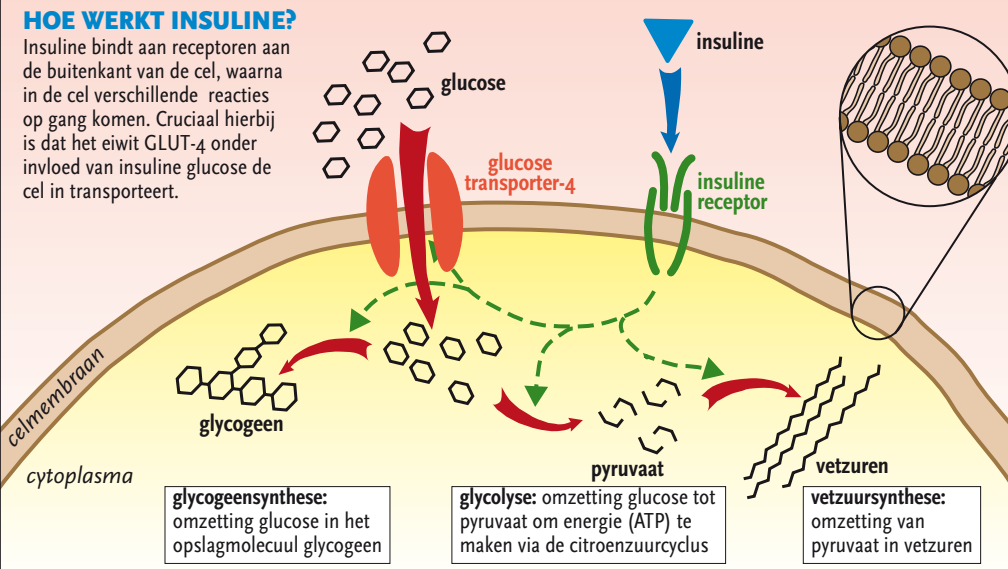
Een pikante wetenschappelijke controverse, al blijft het voor mensen met diabetes natuurlijk het belangrijkste dát het hormoon is ontdekt. De komst van insuline als medicijn heeft sinds de jaren 20 van de vorige eeuw namelijk wereldwijd naar schatting 16 miljoen levens gered. Aanvankelijk werd het hormoon geïsoleerd uit alvleesklieren van kalveren en varkens, maar sinds 1983 wordt humaan

DAGELIJKSE BLOEDSCHOMMELINGEN



HOE WERKT INSULINE?

Insuline bindt aan receptoren aan de buitenkant van de cel, waarna in de cel verschillende reacties op gang komen. Cruciaal hierbij is dat het eiwit GLUT-4 onder invloed van insuline glucose de cel in transporteert.



insuline via gentechnologie geproduceerd in bioreactoren.

DESASTREUS

Voorals mensen met type 1 diabetes hebben veel te danken aan injecties met het hormoon. Doordat het afweersysteem bij deze auto-immuunziekte de bètacellen in de eilandjes van Langerhans afbreekt, maakt hun lichaam te weinig insuline aan. In het ergste geval zelfs helemaal niet. De injecties compenseren dit gebrek. Zonder insuline zouden de gevolgen desastreus zijn, want de meeste cellen in ons lichaam (met name in de lever, spieren en vetweefsel) hebben het hormoon nodig om glucose uit het bloed naar binnen te transporteren. Gebeurt dit niet, dan treedt hyperglycaemie op: de glucosespiegel in het bloed stijgt en er ontstaat op de korte en lange termijn allerlei schade.

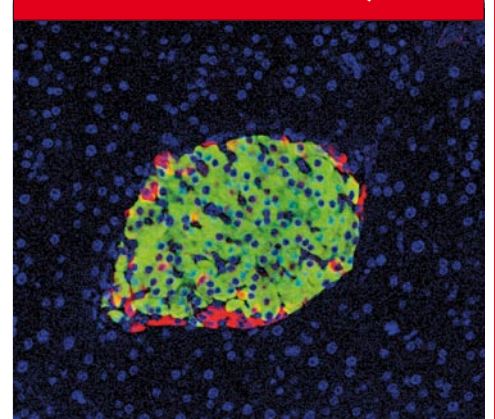
Opvallend genoeg is een deel van de acute schade niet het gevolg van verzuiking maar van verzuring. Wanneer cellen te weinig glucose binnenkrijgen schakelen ze voor hun energievoorziening namelijk over op de verbranding van vetzuren, een proces waarbij zogeheten

ketonlichamen vrijkomen zoals azijnzuur en bèta-hydroxybutaanzuur. Deze zuren moeten het lichaam verlaten via de urine. Helaas verloopt de klaring via de nieren minder goed wanneer iemand met diabetes sterk ontregeld is, aangezien de nieren het al zwaar te verduren hebben door de hoge bloedglucoseconcentratie. Het gevolg is dat het lichaam steeds verder verzuurt en er ketoacidose optreedt, wat leidt tot braken, verdere uitdroging en soms zelfs een coma.

Het reguleren van de glucosewaarden bij mensen met type 1 diabetes is vooral een kwestie van de juiste hoeveelheden insuline toedienen. En de juiste soorten: er bestaan namelijk snelwerkende varianten die vlak vóór een maaltijd kunnen worden ingespoten en langer werkende varianten die een of twee keer per dag geïnjecteerd kunnen worden om de basale insulinebehoefte te reguleren. De normale bloedwaarde voor glucose ligt tussen de 4 en 8 mmol/L, maar hoe die waarde wordt ingesteld is een kwestie van maatwerk. Het hangt af van iemands gewicht en van het voedings- en bewegingspatroon. Overigens wordt insuline niet altijd ingespoten met een injectiepen; er bestaan ook insulinepompjes die via een naaldje in de buik gedurende de dag een kleine hoeveelheid insuline afgeven aan het lichaam.

TRANSPLANTATIES

Omdat het toedienen van insuline een *end-of-pipe* oplossing is, wordt al vanaf midden jaren 60 onderzoek gedaan naar alvleeskliertransplantaties. Op die manier wordt iemand met type 1 diabetes weer voorzien van goed werkende bètacellen en dus ook van een eigen

MINUSCULE EILANDJES

Microscopische opname van een eilandje van Langerhans in de pancreas. Circa 1 tot 2 procent (bij volwassenen is dat 1 à 1,5 g) van de alvleesklier bestaat uit deze eilandjes, waarin verschillende soorten kliercellen liggen die hormonen produceren en uitscheiden aan de bloedbaan. Zogeheten alfacellen maken bijvoorbeeld het hormoon glucagon, bètacellen insuline en deltacellen somatostatine. Bij type 1 diabetes gaan de bètacellen ten gronde, waardoor er geen of te weinig insuline wordt geproduceerd.

insulineproductie. In Nederland ondergaan jaarlijks circa twintig patiënten zo'n transplantatie, vooral in Leiden (LUMC) en Groningen (UMCG). Ruim 90 procent reageert er goed op. Keerzijde van deze aanpak is dat iemand levenslang veroordeeld is tot het slikken van zogeheten immuunsuppressiva, zware medicijnen die de afweer onderdrukken om afstoting van de getransplanteerde alvleesklier te voorkomen.

In Leiden werkt men daarom aan een minder ingrijpende transplantatie, waarbij alleen de eilandjes van Langerhans worden overgeplaatst. De celclusters worden na isolatie uit donorweefsel ingespoten in de bloedbaan van een patiënt, waarna ze belanden in de lever – en dus niet in de pancreas. Deze methode staat nog in de kinderschoenen en is wereldwijd pas 400 keer toegepast. Met wisselend resultaat. Door afweerreacties blijkt het effect meestal niet blijvend en mensen moeten vaak toch nog insuline blijven spuiten om hun bloedsuikerspiegel goed in te stellen.

Meer onderzoek zou de transplantatie van de Langerhans-eilandjes verder kunnen verbeteren. Wat dat betreft gloort er hoop, want het Diabetes Fonds heeft in 2008 twee expertisecentra opgezet om fundamenteel onderzoek op dit terrein te stimuleren.

SOORTEN INSULINE

type	werkzaamheid	voorbeelden
zeer kortwerkend	4-5 uur	aspart, glulisine, lispro
kortwerkend	6-8 uur	actrapid, humuline, insuman rapid
middellangwerkend	8-12 uur	NPH-insuline
langwerkend	24 uur	insuline glargine, detemir
mix-insulines	tot 12 uur	humuline NPH, lispro/lispro protamine, aspart/aspart protamine

Type 2 diabetes beroert de gemoederen flink. In de maatschappij, maar ook in de **wetenschappelijke wereld**. Onderzoekers proberen de aandoening beter te doorgronden en zo aanknopingspunten te vinden voor nieuwe therapieën.

Remedies voor een raadsel

In tegenstelling tot type 1 diabetes heeft de wetenschap nog geen sluitende verklaring voor het ontstaan van type 2 diabetes. Dat is een deels nog onbegrepen stofwisselingsstoornis, waarbij iemands insulineproductie verstoord raakt en/of iemands cellen ongevoeliger worden voor insuline.

Duidelijk is wel dat het beloop van de ziekte deels in handen ligt van de patiënt zelf. Type 1 diabetes kun je nog karakteriseren als domme pech – je kunt het zelf immers ook niet helpen dat je eigen afweer op hol slaat en in jouw lichaam de gezonde pancreascellen begint op te ruimen. Type 2 diabetes kent daarentegen naast genetische factoren twee belangrijke risicofactoren waar je wel degelijk meestal iets aan kunt doen: overgewicht en te weinig bewegen.

Artsen zullen mensen met prediabetes (een bloedsuikerspiegel tussen de 6 en 7 mmol/L) en type 2 diabetes (boven de 7 mmol/L) dan ook in eerste instantie aanraden hun leefstijl aan te passen. Lees: gewicht verliezen, gezonder gaan

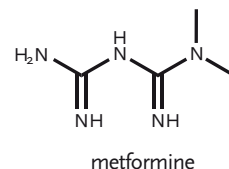
eten – een dieet met minder koolhydraten en minder dierlijke vetten – en meer gaan bewegen.

SPUITEN EN SLIKKEN

In de praktijk is dat niet haalbaar voor iedereen met een te hoge bloedsuikerspiegel. Deze groep kan baat hebben bij medicijnen die helpen om de insuline- en glucosehuishouding op het juiste peil te brengen. Obese mensen met (pre)diabetes krijgen bijvoorbeeld middelen voorgeschreven die verdere verslechtering van hun aandoening moeten tegengaan. Volgens de richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap is de eerste keus hierbij metformine, een middel dat de aanmaak remt van glucose in de lever en zo hyperglycaemie helpt af te remmen.

Heeft dit middel na 3 maanden onvoldoende effect op de glucosespiegel, dan komt er een tweede medicijn bij. Vaak gaat het om tabletten met sulfonylureum of verwante verbindingen. Deze stoffen binden in de alvleesklier heel specifiek

aan kaliumkanalen in het celmembraan van bètacellen, waardoor ze de afgifte van insuline stimuleren. Daarnaast zijn er ook nieuwe – en duurdere – glitazones tegen type 2 diabetes op de markt gekomen. Deze medicijnen binden aan bepaalde receptoren in de celkern en verminderen daardoor de insulineresistentie.



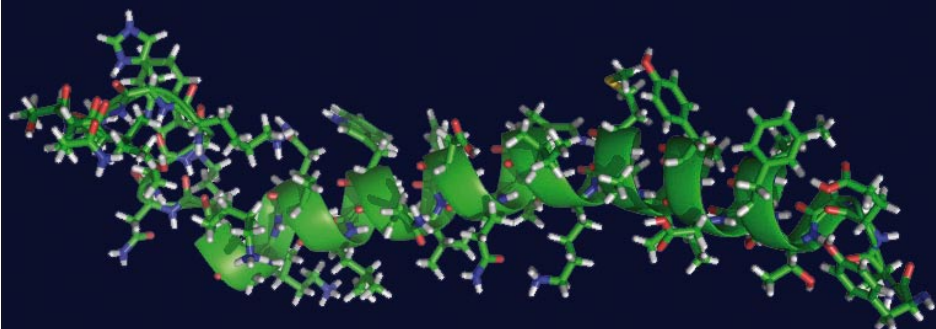
Wanneer het ondanks een combinatie van pillen niet lukt om de glucosespiegels goed in te stellen, moeten mensen met type 2 diabetes daarnaast ook insuline gaan injecteren. Hun behandeling bestaat dus uit spuiten plus slikken. In eerste instantie schrijft de arts één keer per dag langwerkend insuline voor, maar als dit onvoldoende soelaas biedt moet iemand zichzelf vaker per dag insuline toedienen. Zo'n behandeling lijkt dus sterk op de therapie bij type 1 diabetes.

INCRETINE-EFFECT

Een nieuw aanknopingspunt voor medicijnen zijn de zogeheten incretinehormonen. Ons maag-darmstelsel produceert een reeks hormonen die betrokken zijn bij de stofwisseling. Enkele daarvan zorgen voor het incretine-effect: een verhoogde insulineproductie door de alvleesklier, een grotere gevoeligheid van lichaamscellen voor insuline, een geremde eetlust en een lagere vetzuurproductie in de lever.

Door de huishouding van darmhormonen te doorgronden hopen onderzoekers betere therapieën tegen type 2 diabetes te ontwikkelen. Tot de belangrijkste speerpunten behoren GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) en GIP (*gastric inhibitory poly-*

DARMHORMOON



Driedimensionaal structuurmodel van het darmhormoon *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), dat normaal gesproken de aanmaak van insuline stimuleert.

KIWIPROEF

Tegenwoordig bepalen veel mensen met diabetes zelf hun bloedsuikerpiegel via een vingerprik en een elektronisch meetapparaatje waarin de teststrip met bloedmonster gaat. Belangrijk is dat dit goed gebeurt, want bij onjuiste metingen ontstaat schijnzekerheid of wordt de bloedglucose mogelijk niet goed gereguleerd. Uit verschillende studies blijkt dat deze zelfdiagnostiek in de praktijk helaas ook misgaat. Goed meten is vooral een kwestie van schone handen, de juiste teststrips en goed prikken.

Hoe essentieel hygiëne – schone én droge handen – is wordt duidelijk met de zogeheten kiwiproef. Daarbij wordt tweemaal een bloedmonster geno-

men met een vingerprik: één keer volgens de officiële richtlijnen, één keer na het schillen van een kiwi zonder vervolgens de handen te wassen. Bij de tweede meting zal de glucosemeter een te hoge waarde aangeven. Dit wordt veroorzaakt door vruchtsuikers die aan de vingers zijn blijven kleven en doordat vitamine C uit de kiwi een redoxreactie veroorzaakt op de teststrip. Overigens stuurt niet alleen vitamine C zo'n glucosemeting in het honderd. Er zijn tal van andere storende componenten bekend, waaronder suikerverbindingen (maltose, xylose, galactose, icodextrine, poly- en oligosacchariden), heparine, glycolyseremmers, bilirubine, uraat en vetverbindingen.

peptide, ook bekend als *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). GLP-1 wordt aangemaakt in de dikke darm en stimuleert de aanmaak van insuline; analoga van het hormoon zijn de afgelopen jaren toegelaten voor de behandeling van type 2 diabetes. GIP is afkomstig uit de twaalfvingerige en de dunne darm en stimuleert zowel de insulineproductie als de vetzuurstofwisseling. Mensen met type 2 diabetes zijn minder gevoelig voor dit darmhormoon.

Een derde hormoon waarop onderzoekers focussen is PYY (*peptide YY*), dat wordt geproduceerd in het laatste deel van de dunne darm en in de dikke darm. PYY remt de eetlust en vertraagt het spijsverteringsproces. Bovendien remt dit hormoon de activiteit van zenuwcellen in de hypothalamus en daarmee de productie

van neuropeptide Y, een neurotransmitter die zorgt voor ons hongergevoel en die een rol speelt bij onze stofwisseling. Obese mensen maken minder PYY aan dan mensen met een normaal gewicht.

GENETISCHE BIOMARKERS

Een van de raadsels van type 2 diabetes is dat niet alle mensen met extreem overgewicht last krijgen van de aandoening. Onderzoekers van de UMC's van Groningen, Maastricht en Utrecht proberen er via een gezamenlijk onderzoeksproject achter te komen hoe dit kan. Kort gezegd speuren zij naar markers die moeten verklaren waarom de een wél last krijgt van type 2 diabetes, terwijl de ander ertegen beschermd lijkt te zijn.

De focus van dit landelijke onderzoek ligt deels bij ontstekingsreacties. Het is namelijk al langer bekend dat obese mensen een verhoogde hoeveelheid ontstekingsfactoren in hun bloed hebben, met name moleculen als *tumor necrosis factor* (TNF) en interleukine-6. Bovendien is bekend dat TNF een belangrijke rol speelt in de ingewikkelde moleculaire routes die kunnen leiden tot het ontstaan van type 2 diabetes. De onderzoekers concentreren zich op twee routes die betrokken zijn bij de activatie van NfκB, een zogeheten transcriptiefactor die een sleutelrol speelt bij de ontstekingsreacties in ons lichaam.

Uiteindelijk hopen zij biomarkers te vinden die als diagnostische tool kunnen dienen, waardoor mensen met een genetisch risico voor type 2 diabetes zouden kunnen worden opgespoord. Zo ver is het echter nog niet. Er zijn nog omvangrijke epidemiologische studies nodig om een betere link te kunnen leggen tussen gedrag, omgevingsfactoren, genetische factoren en het ontwikkelen van type 2 diabetes.

DIABETES AAN BANDEN



Een van de belangrijkste oorzaken van type 2 diabetes is extreem overgewicht ofwel obesitas. Aan de basis daarvan staat een verstoorde energiebalans: er komt meer energie het lichaam in dan er wordt verbruikt. Elk pondje gaat dus inderdaad door het mondje, zoals het aloude spreekwoord al zegt. De crux bij ernstig obese patiënten is dan ook het verminderen van de voedselopname. Wanneer gewoon afvallen geen effect heeft resteert een paardenmiddel: chirurgie. Belastend en ingrijpend, maar wel de meest effectieve behandeling van type 2 diabetes die momenteel bestaat.

De afgelopen decennia hebben bariatrisch chirurgie een arsenaal aan operatiemethodes ontwikkeld. Het bekendst is het plaatsen van een maagbandje, een siliconenring die wordt aangebracht rond de bovenkant van de maag. Deze instelbare band creëert een soort voormaag en beperkt de doorgang van voedsel naar de echte maag. Hierdoor kunnen mensen veel minder voedsel opnemen en vallen ze af, waardoor ze op de langere termijn een belangrijke risicofactor wegnemen voor type 2 diabetes.

Ingrijpender is een *gastric bypass*, een operatie die in tegenstelling tot het plaatsen van een maagbandje niet omkeerbaar is. Hierbij wordt een omleiding gemaakt van de bovenkant van de maag naar de darmen, waardoor er nauwelijks nog voedsel via de maag loopt en de spijsvertering veel minder effectief wordt. Nóg ingrijpender is een *duodenal switch*, waarbij de chirurg niet alleen de maag verkleint maar ook de aansluitingen op de twaalfvingerige darm verandert. Door deze omlegging van de dunne darm ontstaat zogeheten malabsorptie, een verminderde opname van voedingsstoffen.

Het bijzondere van deze bariatrische ingreep is dat de operatie al binnen 4 weken vruchten afwerpt, want driekwart van de geopereerde patiënten blijkt dan al verlost van hun diabetes. En dat niet eens dankzij hun gewichtsverlies, dat in die korte periode nog maar vrij beperkt is. Het gunstige effect valt deels te verklaren door de veranderde communicatie tussen de darmen en de hersenen. Door de omlegging van de darm veranderen de endocriene signalen waarmee hormonen de eetlust en de suiker- en vetzuurstofwisseling regelen.

SYSTEEMZIEKTE

Obesitas en diabetes type 2 blijven uiterst complexe aandoeningen. In ons lichaam is er immers een groot aantal organen betrokken bij de voedselopname en de suiker- en vetzuurstofwisseling. Het gaat daarbij om een delicate wisselwerking tussen allerlei weefsels en de hersenen, want al die processen zijn met elkaar verknoot.

Door die complexiteit schieten bestaande medicijnen voor de behandeling van overgewicht vaak tekort. Diabetes is een systeemziekte, maar veel van de huidige medicijnen grijpen slechts in op één component van het systeem. Daardoor hebben ze onvoldoende effect. Weer andere middelen werken misschien breder, maar met onacceptabele bijwerkingen. Kortom, er zijn momenteel nog geen veilige effectieve medicijnen tegen de complicaties van overgewicht.

Meer weten

AANBEVOLEN LITERATUUR

- Pijl H, *In het land van bitterbal en boterkoek*, Oratie Universiteit Leiden, Leiden, 2008.
- Arends T et al., *Diabetes – een wolf in schaapskleren*, Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij, Den Haag, 2009.
- Meeteren-Schram MT van, Baan CA. *Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel*, RIVM, Bilthoven, 1997.
- Zuylen AJ van, *Diabetes aan banden gelegd*, *HealthDirect Diabetes*, 2007;2(3):29-30.
- Lomans P, *Cahier Overgewicht*, Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra, Utrecht, 2007.
- Van den Hoek AM et al., *Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y induces hepatic insulin resistance via sympathetic innervation*, *Diabetes*, 2008;57(9):2304-10.
- SenterNovem, *Unravelling the factors leading to type 2 diabetes*, *IOP-Genomics Report*, 2008;2:3-4.

AANBEVOLEN WEBSITES

- www.diabetesfonds.nl: algemene info over onderzoek en behandeling van diabetes.
- www.diabetesfederatie.nl: site van de NDF (Nederlandse Diabetes Federatie), de koepel van diabetesorganisaties.
- www.diabeter.nl: info over diabetes bij kinderen en jonge volwassenen.
- www.medischlab.nl/suiker.php: achtergrondinfo en flash-filmpjes over (zelf)diagnostiek bij diabetes.
- www.diabetesweb.nl: medische portal over diabetes-onderzoek.
- www.nationaalkompas.nl: site van het RIVM met incidentie-cijfers; zoek op 'diabetes'.

VOOR OP SCHOOL

1. Voorkomen van diabetes type 2 is mogelijk door aanpassing van het gedrag. Wat maakt gedragsverandering zo lastig? Welke andere gedragsveranderingen in het leefpatroon van burgers probeert de overheid voor elkaar te krijgen?



Alleen al in Nederland moeten circa 200.000 mensen met diabetes dagelijks hun bloedglucosespiegel monitoren. Dankzij handzame apparaatjes met teststrips kunnen de meeste mensen dat thuis doen via zelfdiagnostiek.

2. Noem drie karakteristieke klinische symptomen van *diabetes mellitus*.
3. Rond 1650 legde Thomas Willis een verband tussen suiker en plassen. Welke analysemethode gebruikte hij in die tijd?
4. Leg uit hoe diabetes blindheid kan veroorzaken.
5. Insuline wordt gegeven bij type 1 en soms ook bij type 2 diabetes. Vroeger werd varkensinsuline gebruikt als medicijn. Wat is het verschil tussen menselijk insuline en varkensinsuline?
6. Bij een glucosemeting zijn schone en droge handen noodzakelijk. De meting via een vingerprik is gebaseerd op oxidatie van glucose. Leg uit dat glucose een reducerende suiker is. Suikers als maltose, xylose en galactose beïnvloeden de meting van de vingerprik. Leg uit hoe dat kan.
7. Een maagverkleining is een ingrijpende operatie. Wat zijn de voornaamste risico's?
8. Soms valt suikerziekte te constateren aan de adem van een patiënt: er komt aceton in voor. Verklaar dit fenomeen.
9. Bij het onderzoek naar diabetes zijn honden als proefdieren gebruikt. Door deze experimenten zijn miljoenen mensen gered. Geef argumenten voor en tegen dierproeven.
10. Maak een woordweb (woordspin) met als centrum *diabetes mellitus*. Geef aan welke factoren een rol spelen bij deze kwalen.

COLOFON

Chemische Feitelikheden: actuele encyclopedie over moleculen, mensen, materialen en milieu. Losbladige uitgave van de KNCV, verschijnt driemaal per jaar met in totaal tien onderwerpen.

Redactie:
Arno van 't Hoog (C2W)
Marian van Opstal (Bèta Communicaties)
Arthur van Zuylen (Bèta Communicaties)
Gerard Stout (NHL Hogeschool)

Basisontwerp: Menno Landstra

Redactie en realisatie:
Bèta Communicaties
tel. 070-306 07 26
betacom@planet.nl

Fotoverantwoording:
Foto's zonder bronvermelding zijn afkomstig van www.istockphoto.com

Uitgever:
Roeland Dobbelaer, Bèta Publishers
Postbus 249, 2260 AE Leidschendam
tel. 070-444 06 00, info@betapublishers.nl

Abonnementen:
Abonnementenland, Antwoordnummer 1822
1910 VB Uitgeest
tel. 0900-226 52 63 (€ 0,10/minuut)
klantenservice@aboland.nl

Abonnementen kunnen elk moment ingaan en worden jaarlijks stilzwijgend verlengd tenzij vóór 1 december van het lopende jaar een schriftelijke opzegging is ontvangen.

Een abonnement op Chemische Feitelikheden geeft via de website toegang tot tien nieuwe edities per jaar en het totale online archief. Daarnaast ontvangen abonnees in drie zendingen per jaar de losbladige edities.

Voor particulieren:
Online toegang met inlogcode en papieren editie (inclusief verzamelmap): € 78,-.
Leden van KNCV, KVVC en NVON krijgen € 10,- korting.

Voor bedrijven en (onderwijs-)instellingen:
Onbeperkt toegang tot de digitale edities op basis van IP-adres en papieren editie in drievoud (inclusief verzamelmappen): € 234,-.

Kijk voor meer informatie op
www.chemischefeitelikheden.nl

DIABETES

editie 60
nummer 258
november 2009

Met dank aan:

- Prof. dr. Hanno Pijl
LUMC, Leiden
h.pijl@lumc.nl