

Prof. Dr. H.M.J. Krans

Hormonen, Diabetes en St. Vincent

Rede uitgesproken op vrijdag 30 oktober 1998
ter gelegenheid van het afscheid als
hoogleraar in de Interne Geneeskunde



Universiteit Leiden

HORMONEN, DIABETES EN ST VINCENT

Hartelijk welkom bij dit afscheidscollege. Ik wil U iets over de Endocrinologie en over de volksziekte diabetes mellitus vertellen. Het wordt een echt college. U hoeft geen notities te maken, U wordt niet getentamineerd en over collegegeld dat de Leidse Universiteit zelfstandig wil vaststellen heb ik geen nadere informatie.

Drie punten wil ik behandelen. 1 Hoe werken hormonen op het niveau van de cel, de onderdelen waaruit ons lichaam is opgebouwd. 2 Wat weten we over de oorzaak van diabetes mellitus type 2. 3. Hoe belast diabetes mellitus hem of haar die aan deze ziekte leidt?

I

Endocrinologie omvat de wetenschap van de hormonen. Hormonen zijn kleine eiwit- of steroidmoleculen die in bepaalde klieren gemaakt worden, zoals b.v. het insuline in de eilandjes van Langerhans, en via het bloed door het lichaam vervoerd worden. Daar ontmoeten zij cellen die sommige hormonen wel en andere niet herkennen. Als de hormonen herkend worden kunnen zij hun boodschap doorgeven en processen binnen de cel beïnvloeden, zoals de opname en verwerking van suiker of beter glucose in de cel. Deze verandering zal leiden tot daling van de bloedglucose wat een signaal is voor het eilandje minder insuline te produceren.

We kunnen het hormonale stelsel zien als een informatienetwerk. We kennen het nog maar gedeeltelijk. Veel is niet helder maar dit voedt de nieuwsgierigheid naar hoe het stelsel in elkaar zit.

Voor het begrijpen en verwerken van een boodschap moet de boodschap helder zijn en het ontvangorgaan daaraan aangepast zijn. Als U als nederlander leest “HELL: GODS EXPEDITION” denkt U

misschien met een religieuze gebeurtenis te doen te hebben. Een Noor begrijpt dat het slechts over goederenverzending op het station Hell gaat.

In het begin van de wetenschappelijke ontwikkeling in de endocrinologie zocht men naar de productieplaatsen, de structuur en de doelorganen van hormonen. Vervolgens rees de vraag hoe werkt het hormoon in de cel en hoe herkent de cel het hormoon. Eiwithormonen kunnen de celmembraan niet passeren. Zij moeten dus hun informatie van de buitenkant van de cel naar binnen overdragen. Een eerste stap was de ontdekking van het cyclisch Adenosine Monofosfaat, het cAMP, door de nobelprijswinnaar Sutherland. Hij vond voor verschillende hormonen dat een hogere concentratie buiten de cel leidde tot stijging van het de hoeveelheid cAMP binnen de cel. Het cAMP is een secundaire boodschapperstof. Het neemt de boodschap van het hormoon over. Stijging van cAMP leidt dan via activering van het enzym proteïnekinase A tot verandering van processen in de cel en zo tot beïnvloeding van weefsels en functies van het lichaam.

De vraag rees, hoe kunnen verschillende hormonen die zowel qua productieplaats als qua structuur sterk verschillen, via dezelfde boodschapperstof hun verschillende effecten uitoefenen. De latere Nobelprijswinnaar Rodbell onderscheidde in de membraan, die iedere cel omgeeft, drie elementen relevant voor het doorgeven van de hormonale boodschap: Aan de buitenzijde de receptor, die het hormoon herkent en specifiek is voor het hormoon. Vervolgens de transducer of het doorgeefelement. Dit geeft niet alleen de boodschap door maar versterkt deze ook. Tenslotte aan de binnenkant het reactieve element, het enzym adenylylcyclase dat toen nog adenylaatcyclase heette. Dit enzym stimuleert de vorming van cAMP. Een kleine verhoging van de hormoonconcentratie leidt al tot 10-100 voudige verhoogde cAMP-vorming.

Rodbells medewerker Birnbaumer is een zeer goed experimentator. Hij kon grote series reacties die tot cAMP vorming leiden, begin-

nen en afbreken door gedurende 1,5 à 2 uur iedere 10 seconden een aantal handelingen te verrichten. Hij leerde zo de kinetiek van adenylylcyclase kennen en bepaalde ook de effecten van het hormoon glucagon op dit enzym in levercelmembranen. De in vitro bepaalde binding van glucagon aan levercelmembranen en de stimulering van de productie van cAMP liepen parallel zoals men op grond van Rodbells hypothese kon verwachten. Wij realiseerden ons toen dat voor de adenylylcyclase bepaling steeds voldoende grondstof voor de cAMP vorming, adenosinetrifosfaat, ATP, nodig is. Maar bij de bindingsstudies was geen ATP aanwezig. Toevoegen van ATP aan de bindingsexperimenten gaf tot onze verbazing een sterke verlaging van de binding zonder dat de productie van cAMP verlaagd was. Toen andere energierijke nucleotides werden toegevoegd, bleek guanosinetrifosfaat, GTP, de binding tot het duizendvoudige terug te brengen terwijl de door glucagon gestimuleerde cAMP productie gelijk bleef. Werd het GTP dat fosfaatgroepen kan afgeven vervangen door het GTPS, een stof die erg op GTP lijkt, maar geen fosfaatgroep af kan staan dan waren de effecten hetzelfde als wanneer GTP was toegevoegd.

Het adenylylcyclase is een complex systeem. Het omvat a. de receptor voor het hormoon, b. het enzymatisch deel dat de vorming van cAMP katalyseert of versnelt en c. een regulerend eiwit, dat door nucleotides (GTP) wordt gereguleerd. Het regulerende eiwit heeft een moleculair gewicht van ongeveer 42.000. Over de naamgeving werd gestreden. Was het N-eiwit (Nucleotide bindend) of G-eiwit (GTP bindend). Birnbaumer gaf zijn standpunt duidelijk weer door op zijn auto de kentekenplaat "N NOT G" te zetten. Maar tenslotte werd de keus gemaakt voor G-eiwit.

Rodbell veronderstelde, dat door binding van het hormoon aan de receptor het in de cel aanwezige GTP gekoppeld werd aan het G-eiwit en dat het G-eiwit met het enzymdeel een complex vormt waardoor het enzym geactiveerd wordt. Als het GTP een fosfaatgroep verliest wordt het G-eiwit uit het complex losgelaten en is geen signaaldoorgifte meer mogelijk. Als voldoende GTP en hormoon aanwezig zijn kan bij binding van het hormoon aan de receptor door binding van

nieuw GTP aan het regulerend G-eiwit, het systeem en dus het enzym actief blijven.

Het is nog ingewikkelder want het voornoemde G-eiwit is niet één eiwit maar het bestaat uit drie delen een alpha-, beta- en gamma-deel. Door de binding van het hormoon aan de receptor splitst het alpha deel zich af, wat leidt tot de al eerder beschreven activering. Pas als aan het beta-gamma deel weer een alpha-deel verbonden is kan het G-eiwit weer geactiveerd worden. Bovendien leidt G-eiwit niet altijd tot stimulering van adenylylcyclase. Er zijn ook G-eiwitten die door GTP geactiveerd worden maar adenylylcyclase remmen.

De zojuist genoemde afsplitsing van het alpha-deel geeft al aan dat het G-eiwit niet vast in de celwandstructuur zit, maar dat het zich ook kan verplaatsen. G-eiwitten kunnen door fosfaatgroepen af te staan of te binden als regulerend eiwit optreden en zich ook door de cel verplaatsen. Zo blijken G-eiwitten ook buiten het hormoonreceptor adenylylcyclasesysteem voor te komen. Op dit moment zijn wel meer dan 30 verschillende G-eiwitten bekend. Zij spelen een belangrijke rol in de communicatie binnen de cel en beïnvloeden de structuur of de omzetting van veel eiwitten. Door aanhaken of verwijderen van fosfaatgroepen veranderen activiteiten van enzymen of structuur van bepaalde eiwitten. Dit vormt één van de belangrijkste regulatiemechanismen in de cel. Niet alleen hormonen maar ook andere stoffen die door cellen, ontstekingsprocessen e.d. worden geproduceerd kunnen hun invloed op het cellulaire mechanisme via G-eiwitten en cAMP uitoefenen. Voor de ontdekking van de G-eiwitten heeft Rodbell de Nobelprijs gekregen. Helaas heeft Birnbaumer niet in de prijs mogen delen.

Nog even terug naar de receptor. Verschillende hormonen zoals adrenaline uit het bijniemerg, noradrenaline van (sympathische) zenuwuiteinden, glucagon en hormonen uit de hypofyse zoals TSH, dat de schildklier stimuleert, FSH en LH dat de geslachtshormoonproductie aanzet, stimuleren de vorming van cAMP. De receptoren voor

deze hormonen hebben een zeer vergelijkbare structuur en bestaan uit een lange eiwitketen die zeven maal door de celmembranen geregen is. De binding vindt plaats aan het deel dat buiten de celwand ligt, waarbij de structuur van dit stuk eiwit verandert. De activering van adenylylcyclase vindt vooral plaats aan de derde boog aan de binnenzijde van de celwand. Zo kunnen veel hormonen via het cAMP-systeem werken.

Deze ontwikkeling heeft de afdeling Endocrinologie niet onberoerd gelaten. Het is in de afdeling geïncorporeerd zoals U kunt zien aan het logo van de viering van haar vijftigjarig bestaan.

Endocriene ziekten kunnen ontstaan door overproductie van hormonen, door geen of te weinig hormoonproductie, of door ongevoeligheid van cellen of weefsels waar het hormoon op werkt. Er zijn ziekten bekend waarbij veranderingen in de receptor of in de overdracht van de boodschap door veranderingen in stoffen als G-eiwitten een rol spelen. Eén van de ziekten waarbij een hormoon onvoldoende kan werken door veranderingen in het doelorgaan is diabetes mellitus, een ziekte gekenmerkt door onvoldoende productie of werking van insuline.

Toen het adenylylcyclase-cAMP boodschapoverdracht systeem bekend was heeft men ook nagegaan hoe dit op insuline reageerde. Maar insuline had geen directe invloed hierop. Er moest dus nog een ander systeem zijn. Voordat ik hier verder op in ga eerst iets over de endocriene ziekte diabetes mellitus en over insuline.

II

Bij de regeling van onze energieopslag en energieverbruik zijn verschillende hormonen betrokken waarvan er een aantal gevormd worden in de eilandjes van Langerhans. Dit zijn kleine groepen cellen die verspreid liggen in de alveesklier, boven in uw buik achter maag en

dikke darm. 75% van de cellen in dat eilandje produceren insuline; ruim 20% produceert glucagon. Insuline is het enige hormoon in het lichaam dat bevordert dat de energie die met het eten van ons voedsel in het lichaam binnenkomt wordt opgeslagen in organen als lever, spier en vet. Glucagon en adrenaline stimuleren mobilisatie van de energievoorraden naar het bloed zodat in perioden van vasten in de energiebehoefte kan worden voorzien.

Insuline is nodig om glucose uit het bloed door de celmembraan in de cel te brengen. Bij gebrek aan insuline kunt U onvoldoende energie opslaan en blijft glucose in het bloed. Met een doorgaande aanvoer zal de hoeveelheid glucose in het bloed toenemen waarbij de glucosespiegel in het bloed zo hoog kan worden dat de nier, het orgaan dat ons bloed voortdurend filtreert en van afvalstoffen ontdoet, de glucose niet meer binnen het lichaam kan houden. We verliezen dan glucose in de urine. Dit gaat gepaard met moeheid, veel plassen en dorst.

We onderscheiden bij diabetes mellitus twee hoofdtypen en een aantal subtypen. Bij patiënten met Type 1 zijn de B-cellen van het eilandje van Langerhans door een zg autoimmuunproces vernietigd, waardoor zij geen insuline meer kunnen maken. Zonder insuline zullen zij spoedig overlijden zoals vóór de ontdekking van insuline in 1920 het geval was. Deze vorm van diabetes treft vaak jonge mensen of kleine kinderen. De meest kans om deze vorm van diabetes te krijgen heb je als je al een broer of zuster met type 1 diabetes hebt.

Type 2 diabetes, dat meestal pas op middelbare of oudere leeftijd ontdekt wordt is een ingewikkelder ziektebeeld. Het begint geleidelijk en sluipend. Vaak wordt deze vorm pas 10 jaar na het begin van de ziekte ontdekt. Er gebeuren twee dingen die nauw met elkaar verbonden zijn. Normaal scheiden de eilandjes, zodra de bloedglucose hoger wordt meer insuline uit. Bij type 2 gebeurt dit trager, waardoor de bloedglucose hoger wordt. Bovendien is er meer insuline nodig om hetzelfde effect te bereiken. Dit duidt erop dat het effect van insuline in de weefsels verminderd is. We noemen dit laatste insulineresisten-

tie. We weten de oorzaak van de veranderde insulineuitscheiding niet, noch de oorzaak van de resistentie. Deze afwijking is sterk genetisch bepaald. Als een van beide ouders en nog veel sterker als beide ouders diabetes hebben of hadden, ook al noemt men dat alleen een beetje ouderdomssuiker, is de kans groot, dat deze vorm van diabetes zich bij hun kinderen of kleinkinderen ontwikkelt.

Weinig lichamelijke inspanning en te dik zijn draagt bij aan de resistentie. Diabetes zal zich dan op jongere leeftijd al openbaren. Bovendien wordt bij type 2 diabetes vaak verhoogde bloeddruk, verhoogd cholesterol- en vetgehalte in het bloed en veranderingen in de factoren die bloedstolling bevorderen gevonden. De combinatie van deze factoren met diabetes maakt dat velen hart- en vaatproblemen krijgen waaraan zij vervroegd kunnen overlijden.

Terug naar de werking van insuline. Insuline is een hormoon dat geproduceerd wordt in de B-cellen van het eilandje van Langerhans. Het bindt zich specifiek aan insulinerceptoren, maar het werkt toch niet via het adenylylcyclase-cAMP systeem. Het proces lijkt aan de buitenkant op de eerder besproken hormonen, maar de wijze waarop zijn boodschap doorgegeven wordt is verschillend. Zo zegt ook de waarneming dat een hormoon zich aan een cel binden kan weinig over de wijze waarop de hormonale boodschap wordt doorgegeven, noch over de invloed op mechanismen binnen een cel.

De structuur van de insuline receptor verschilt van de G-eiwit gekoppelde receptor. Geen met veel steken door de celmembraan getrokken draad, maar een dubbelstructuur. Eén keten, de B-keten steekt door de celmembraan en is via zogenaamde zwavelbruggen verbonden met een tweede keten, de A-keten die geheel buiten de membraan ligt. De receptor is dubbel uitgevoerd, 2 A-ketens en 2 B-ketens. Het insulinemolecuul bindt zich aan één van de A-ketens. Door de binding van insuline aan de A-keten worden in het deel van de B-keten, dat binnen de cel ligt, fosfaatgroepen aan tyrosinemoleculen gebonden. Tyrosine is één van de twintig aminozuren waaruit eiwitten

zijn opgebouwd. Door deze fosforylering is de receptor geactiveerd.

Bij doorgeven van de insulineboodschap binnen de cel kunnen drie verschillende processen worden onderscheiden: het kan de opname van glucose in de cel bevorderen, het kan de groei en deling van de cel via de celkern beïnvloeden en het kan de opbouw van stoffen die later weer energie leveren zoals eiwit, vet en glycogeen bevorderen.

Laat ik mij beperken tot de stimulering van de opname van glucose. De insulineboodschap wordt via een keten van processen doorgegeven, wat tenslotte leidt tot de opname van glucose. Hiervoor bestaan in de celmembraan glucosetransporters, die de opname van glucose in de cel vergemakkelijken. In spier en vetweefsel vinden we een speciale transporter, de GLUT 4, die zowel in de membraan als binnen de cel in het protoplasma te vinden is. In aanwezigheid van insuline worden transporters naar de membraan verplaatst. Meer transporters betekent een grotere opnamecapaciteit voor glucose en een groter vermogen energie te stapelen. Toch is het proces niet eenvoudig, want deze transporter, net aangekomen bij de membraan, slingert zich wel twaalfmaal door de celmembraan heen om goed te kunnen functioneren, terwijl de verplaatsing van binnen de cel naar de celwand binnen zeer korte tijd uitgevoerd wordt.

Wat gebeurt er in de cel tussen de binding van insuline aan de receptor en de glucosetransporter? Door de activering van de receptor wordt IRS, Insulin Related Substance, waarvan wij er nu al minstens vier kennen, geactiveerd door fosforylering op een aantal plaatsen. Oorspronkelijk dacht men dat IRS-1 de centrale ontvanger van de boodschap van de receptor was. Onderzoek aan dieren waaruit het gen voor IRS-1 was verwijderd heeft ons laten zien dat dit niet waar is. Ontbreken van IRS-1 leidde wel tot dieren met groeiachterstand maar ze kregen geen diabetes. De PI3-kinase, dat zich met alle IRS-en kan associëren heeft een essentiële rol bij de overdracht van de boodschap. Ik zal niet op verdere mogelijke wegen ingaan. Enzymen, structuur veranderingen van eiwitten, aanhangen of verwijderen van fosfaat-

groepen spelen allen een rol. Aangeboren of genetische factoren en omgevingsfactoren bepalen of de boodschap sterker of minder sterk, sneller of langzamer wordt. De mate waarin de boodschap doorgegeven wordt, wordt bepaald door de zwakste of traagste schakel of anders uitgedrukt door de schakel met de kleinste capaciteit. Uw genetisch patroon bepaalt of U meer kans heeft op insulineresistentie. Bent U te dik of stellen bepaalde omstandigheden als ziekte, verdriet extra eisen dan kunnen deze kritische overgangen het signaal onvoldoende verwerken en kan diabetes zich openbaren. Deze processen worden bovendien beïnvloed door signaalstoffen waaronder de al eerder besproken G-eiwitten.

Tot nog toe lijkt het of insulineresistentie alleen iets is van insulinegevoelige weefsels in het lichaam. Interessant is dat het gelukt is dieren te kweken, waarbij de insulineresistentie uitsluitend zetelt in het eilandje van Langerhans, waardoor een verminderde terugkoppeling op de insulinespiegels in het bloed zou ontstaan. Wellicht is dit een manier om de insulineresistentie en de verandering in insulinesecretie met elkaar te verbinden.

Naast type 1 en type 2 diabetes worden nog een aantal specifieke vormen van diabetes onderscheiden. Ik wil er slechts één noemen waarbij onze afdeling nauw betrokken is. Dit is het syndroom van diabetes mellitus en doofheid door Lemkes gevonden en door van de Ouweland en Maassen gekarakteriseerde voor zijn moleculair biologische oorzaak. Deze vorm van diabetes wordt alleen via de moeder overgeërfd en gaat gepaard met vroegtijdig gehoorsverlies. Het wordt veroorzaakt door verandering van slechts één base in het mitochondriale DNA. Deze DNA verandering kan leiden tot zowel verminderde insulinesecretie van het eilandje als tot verminderd effect van insuline op de weefsels.

III

Dan nu iets over degene die door diabetes is getroffen. Volgens de

DVN, de patiëntenvereniging, moeten wij hem niet aanduiden als patiënt, maar als mens of de persoon met diabetes. Diabetes mellitus is een volksziekte. Op dit moment weten we dat in Nederland meer dan 300.000 personen aan diabetes mellitus leiden maar vermoedelijk ligt het werkelijk getal eerder bij de 450.000 à 500.000, dus meer dan 3% van de bevolking. Nog steeds is het zo dat als men systematisch bij een oudere bevolkingsgroep onderzoekt, hoevelen er diabetes hebben en hoevelen er weten dat zij diabetes hebben, het aantal diabeten het dubbele blijkt te zijn van hen die weten dat ze diabetes hebben. Vermoedelijk heeft meer dan 10 % van hen die ouder zijn dan zestig jaar diabetes. Kijkt U elkaar maar eens aan.

Diabetes kost ook veel. Amerikaanse, Engelse en Nederlandse schattingen geven aan dat meer dan 6% van de totale kosten in de gezondheidszorg veroorzaakt wordt door diabetes, door gevolgen van diabetes en door ernstiger verloop van andere ziektes, die ook de diabetes kunnen treffen.

Als type 2 diabetes tijdig ontdekt wordt, kan men in de behandeling volstaan met een dieet dat overgewicht vermindert. In een latere fase moeten de diabeten tabletten gebruiken die op vier verschillende wijzen kunnen werken: de insulineuitscheiding verhogen, de uitstroom van glucose uit de lever naar het bloed verminderen, de toevoer van glucose uit de darm verbeteren of mogelijk de insulineresistentie verminderen. Men kan ook de tabletten combineren. Maar de kwaliteit van de B-cel loopt steeds verder terug. Tenslotte wordt er zo weinig insuline gemaakt dat insuline moet worden gebruikt.

Voor velen is het zichzelf per injectie insuline te moeten geven het meest afschrikkendwekkend toekomstperspectief bij diabetes mellitus. Maar bijna alle diabeten wennen hier snel aan. Een veel groter probleem is hoeveel gespoten moet worden. Met het verlies of slecht functioneren van de B-cellen is ook het systeem, dat continu glucose in het bloed meet en dat er voor zorgt dat altijd de juiste hoeveelheid insuline wordt uitgescheiden, verloren gegaan. Doordat de B-cel

voortdurend de glucosespiegel kan meten wordt steeds de juiste hoeveelheid insuline afgescheiden. Deze insuline verdwijnt snel. Binnen 5-10 minuten is de helft van de insuline geïnactiveerd. Maar een diabeet kan zich slechts enkele malen per dag spuiten. Aanpassing van de opname uit deze insulinevoorraad onder de huid is niet mogelijk. Ook bij de pomp moet de diabeet zelf beslissen wanneer en hoeveel extra insuline hij nodig heeft. Zelfs een aantal malen per dag glucose meten geeft onvoldoende informatie voor een scherpe instelling. In 1976 hoorde ik dat continue glucosemeting, die te koppelen zou zijn aan een regelbaar toedieningssysteem, nog slechts een technisch probleem was dat binnen een half à één jaar opgelost zou zijn. We leven nu in 1998 maar de continue glucosemeting is nog steeds een onderzoeksgebied. en zijn nog steeds in afwachting. Al doet de diabeet nog zo zijn best de gemiddelde glucose ligt altijd hoger dan bij de niet-diabeet. Hoe slechter de diabetes geregeld is, hoe hoger de gemiddelde bloedglucose wordt.

Te hoge glucosespiegels in het bloed leiden tot een te hoog glucosegehalte in de weefsels wat op langere termijn schadelijk is. Bij het bakken van brood en bij het braden van vlees ontstaat een verbinding tussen eiwit en koolhydraat of suiker die wij zien als de donkere korst die om dit voedsel ontstaat. Deze verbinding ontstaat vanzelf zonder enzymen; alleen de hoge temperatuur doet het proces tamelijk snel verlopen. vindt, Deze verbinding van glucose aan eiwitten, de glycosylering, vindt ook in het lichaam plaats, zij het in veel trager tempo, maar des te sterker naarmate de glucoseconcentratie hoger is. De glycosylering met andere gevolgen van te hoge bloedglucose zoals veranderingen binnen de cellen, verandering in beschikbaarheid van zuurstof en stikstofoxyde, veranderingen in groeifactoren, stollingsfactoren, eiwitten en vetten in het bloed leiden tot de secundaire complicaties van diabetes mellitus. Deze tasten in het bijzonder de zenuwen, de nieren en het netvlies aan. Men kan zo het gevoel en de kracht in vooral de benen en de armen maar ook in de blaas en de darmen verliezen. De nieren kunnen zo slecht worden, dat niervervangende therapie noodzakelijk is. Door afwijkingen aan het netvlies kan men blind wor-

den. Daarnaast krijgt bijna iedere diabeet veranderingen in de bloedvaten, wat in de volksmond aderverkalking genoemd, hoewel het om de slagaders gaat. Deze veranderingen leiden tot hartinfarct, beroerte of slechte doorbloeding van benen en armen. De verminderde functie van de zenuwen van de benen soms gecombineerd met slechte doorbloeding door veranderde bloedvaten leidt tot de beruchte infecties van de voet, waardoor men teen, voet of been moet gaan missen. Dit geeft ernstige invaliditeit en verlies van kwaliteit van leven.

Door een aantal ontwikkelingen in de laatste vijf en twintig jaar kunnen we het ideaal, een bloedglucose gedurende 24 uur die weinig verschilt van iemand zonder diabetes, beter bereiken. Hieronder vallen: verbeterde insulines, betere mogelijkheden om insuline toe te dienen door patiëntvriendelijker injectiemateriaal of pomp en verreweg de belangrijkste, de mogelijkheid voor de patiënt zelf zijn bloedglucose te bepalen. Door deze ontwikkelingen, waarbij de voorlichting door diabetesverpleegkundige, diëtist en podotherapeut van groot belang is kan de diabeet zijn eigen behandeling veel beter sturen. Ook de DVN, de patiëntenvereniging speelt bij deze ontwikkeling een belangrijke rol.

Deze veranderingen ontstonden geleidelijk en drongen traag door buiten het diabetesveld. Daarom heeft de Europese regio van de International Diabetes Federation in 1989 het initiatief genomen om samen met Europese regio van de Wereld Gezondheids Organisatie een bijeenkomst te organiseren van regeringen, landelijke gezondheidsorganen, verzekeringen, patiënten en diabetologen. In deze bijeenkomst werd besproken wat veranderd was in de diabeteszorg, hoe patiënten hun diabetes ervoeren, wat de invloed was van de nieuwe therapeutische inzichten en hoe secundaire complicaties verminderd en vertraagd konden worden. Deze conferentie werd gehouden in Saint Vincent in het Aostadal in Italië. Aan het eind van deze bijeenkomst werd een verklaring opgesteld die door alle partijen is onderschreven: de verklaring van Sint Vincent vaak aangeduid met het anglicisme de St Vincent declaratie. Alhoewel deze verklaring primair

in de vergaderplaats in St Vincent is vastgesteld, is de uiteindelijke tekst in kamer C4-90 van het gebouw, waar U zich nu in bevindt, opgesteld. De verklaring is te lang om hier in zijn geheel te bespreken. De belangrijkste punten zijn:

1. Streven naar vermindering van de secundaire complicaties waarbij een aantal duidelijk doelen zijn genoemd, zoals vermindering van nieuwe gevallen van blindheid met een derde, vermindering van amputaties met de helft, vermindering van eindstadium nierafwijkingen met een derde, zwangerschapsuitkomsten gelijk aan die bij niet-diabetische vrouwen en terugdringen van de cardiovasculaire complicaties.
2. Betere zorg door educatie van patiënt, zorgverlener en anderen die bij diabetes betrokken zijn en verschaffen van de noodzakelijke behandelingsmiddelen. De nadruk wordt gelegd op de eigen verantwoordelijkheid van de patiënt ten opzichte van zijn ziekte.
3. Verbeterde sociale positie en verdwijnen van de discriminatie die de diabeet ondervindt.

Deze verklaring is opgesteld toen de medici en patiënten overtuigd waren van de verbeterde resultaten van de behandeling. Het bewijs dat gemiddeld lagere bloedglucoses de ontwikkeling van complicaties kan voorkomen of vertragen kwam pas later. In 1994 heeft een groot veel miljoenen kostend Amerikaans onderzoek bij ruim 1400 patiënten met type 1 diabetes aangetoond dat scherpe regulering van de bloedglucose secundaire complicaties kan voorkomen of uitstellen. Vorige maand is bij de vergadering van de Europese vereniging voor de studie van diabetes in Barcelona een Engels onderzoek over ruim 4000 patienten gepubliceerd waarbij hetzelfde is aangetoond voor type 2 diabetes. Eindelijk is bewezen wat vele diabetologen op goede gronden al verdedigden. Consensus van beroepsgenoten dient door gezondheidsautoriteiten te worden aanvaard. Het is zeer te betreuren dat onze minister van Volksgezondheid dit jaar een advies van de Ziekenfondsraad om ook aan niet met insuline behandelde dia-

beten de strips voor zelfcontrole van bloedglucose te vergoeden niet heeft willen overnemen met het argument dat het nut van zelfcontrole bij niet met insuline behandelenden niet bewezen is. Vroegtijdige kennis van zelf gemeten, soms reeds sterk verhoogde glucoses in de beginfase van diabetes of bij een zogenaamd beetje suiker draagt er meer toe bij de eigen diabetes serieus te nemen dan alleen een meting bij de controle door de dokter.

Tussen het begin van diabetes mellitus en de diagnose verloopt meer dan tien jaar. Vroegtijdige behandeling vermindert de secundaire complicaties. Ook in Nederland zou het advies van de American Diabetes Association gevolgd moeten worden: Iedere drie jaar bij iedereen boven de 45 jaar een bloedglucose bepalen en bij hen met een verhoogd risico zoals wanneer diabetes in de familie voorkomt of er vroeger verhoogde glucose gevonden is dit al op jongere leeftijd te beginnen. Vanwege de insulineresistentie die vaak al voor de diabetes gevonden zou overwogen kunnen worden een insulinebepaling aan deze screening toe te voegen.

Sociale discriminatie van de diabeet een ander onderwerp uit de St Vincent verklaring, zien we nog op velerlei terrein. De diabeet wordt moeilijker als werknemer geaccepteerd omdat hij vaak zou verzuimen of omdat hij op de meest onverwachte momenten wegens hypoglykemiën van de kaart zou raken. Bovendien stimuleert de huidige ziektewet, dat werkgevers bij voorkeur geen mensen aannemen die niet geheel gezond worden geacht. Als een diabeet voor een hypotheek een levensverzekering nodig heeft wordt zijn premie vastgesteld alsof hij tien jaar ouder is. Dit is gebaseerd op sterftcijfers voor diabetes van veertig jaar geleden. De diabeet moet om zijn rijbewijs te verkrijgen of te behouden om de drie tot vijf jaar op eigen kosten gekeurd worden, hoewel het aantal afkeuringen wegens diabetes slechts een enkel geval per jaar betreft.

Wat is er gebeurd met de St Vincent verklaring? U zou wellicht verwachten, dat een dergelijke verklaring waar regeringsvertegen-

woordigers mee ingestemd hebben, direct gevolgen voor de gezondheidszorg in Nederland zou hebben. Het op verzoek van de regering ingestelde diabetesplatform heeft de verklaring van St Vincent vertaald in een nationaal diabetes actieplan en dat de regering aangeboden. Dit had echter weinig gevolgen. De later opgerichte Diabetes Federatie brengt regelmatig met iets meer succes verschillende facetten onder de aandacht van de regering. De gezondheidsautoriteiten tonen de laatste tijd meer belangstelling voor diabetes. De richtlijnen voor de Nederlandse rijbewijzen zijn iets minder streng dan de in Brussel in afwezigheid van diabetesdeskundigen vastgestelde Europese richtlijnen, dank zij druk via diabetes vereniging en diabetesfederatie uitgeoefend. Maar over vergoeding van het materiaal van eigen bloedglucosebepaling wordt regelmatig de gedachte ontwikkeld dat het gemiddeld gebruik ook het optimale en maximale gebruik zou moeten zijn. Bij bepaling van dat gemiddelde worden de vele diabeten die geen bloedglucose bepalen meegeteld.

De eigen verantwoordelijkheid en de rechten van de patiënt op een goede behandeling is ook onderdeel van de St Vincent verklaring. In dit verband is recent door de Nederlandse Diabetes Federatie de diabetespas ontwikkeld. Hierin vullen zowel de diabeet als de behandelaar de gegevens over diabetes en de behandeldoelen in. Het is de bedoeling dat de diabeet dit boekje altijd bij zich heeft zodat steeds goede informatie over de diabeet en het ziektebeloop aanwezig is. Vanzelfsprekend is het alleen bedoeld voor de patiënt en zijn behandelars, niet voor anderen die nieuwsgierig zijn naar de gezondheidstoestand van de betreffende persoon.

Toch is mede door de St Vincent Verklaring het bewustzijn voor diabetes als chronische ziekte met zijn vele implicaties in Europa toegenomen. Het is te hopen dat de steering group zich niet verliest in acties om alleen de kwaliteit van de zorg te meten, of in het installeren van zoveel subgroepen dat vergeten wordt dat het primair over implementatie gaat. Een hernieuwd initiatief, als volgend jaar 10 jaar

StVincent verklaring herdacht zal de diabeet nog verder kunnen helpen.

Ik heb gepoogd U iets te laten zien van de ontwikkeling in ons denken in de endocrinologie en van de ontwikkeling in de zorg van de frequentst voorkomende endocriene ziekte: diabetes mellitus. De endocrinologie houdt zich primair bezig met de onderlinge afstemming van allerlei functies en regulatiesystemen in het lichaam. De arts-endocrinoloog moet optreden als er iets mis is. Principes van hormonen, overdracht van boodschappen in weefsels en cellen die daarin zowel processen als de structuur veranderen en factoren, die andere cellen beïnvloeden hebben ons denken over pathologie, immunologie, afweer en infecties doortrokken. Zij spelen ook bij allerlei ziekten van organen een grote rol. De toekomst is voor de Endocrinologie is vol spannende ontwikkelingen.

Tenslotte: ik sluit een periode van ruim dertig jaar hier in Leiden af. Geen opmerkingen over de toekomst van Universiteit, LUMC, faculteit, onderzoek of geneeskundige zorg. Geen uitgebreide dankwoorden; ik wil, zonder iemand speciaal te noemen, allen waarmee ik in afdeling, faculteit, ziekenhuis, binnen en buiten de universiteit, daarbij ingesloten de studenten, heb mogen samenwerken danken voor hun medewerking, toewijding en hulp. Drie uitzonderingen: patiënten met endocriene ziektes. Uw ziektes zijn vaak niet levensbedreigend maar vereisen een regelmatig contact met de arts. Met deze ziektes leeft men minder goed dan men wel zou wensen en er blijven beperkingen. Ik dank U voor wat ik van U geleerd heb. Het ga U goed. Riets, mijn vrouw en Rutger mijn zoon gaven mij veel ruimte te doen wat ik leuk vond. In mijn leven heb ik ondervonden dat zonder de hulp van God die ook Jezus Christus omvat mijn leven niet dat uitzicht had gehad, dat het nu heeft.

Ik dank U allen voor uw aanwezigheid en het geduld om naar mij te willen luisteren.