

University of Groningen

Van Pieterberg tot Pieterburen - Diabeteszorg en preventie van complicaties in Nederland
Wolffenbuttel, B.H.R.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Wolffenbuttel, B. H. R. (2004). *Van Pieterberg tot Pieterburen - Diabeteszorg en preventie van complicaties in Nederland*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Van Pieterberg tot Pieterburen -
Diabeteszorg en preventie van complicaties in Nederland

Rede uitgesproken bij de aanvaarding
van het ambt van hoogleraar
Endocrinologie en Stofwisselingsziekten
aan de Rijksuniversiteit te Groningen
op dinsdag 22 juni 2004

door

Dr. B.H.R. Wolffenbuttel

“Against this background of apostasy it is heartening now to read of the advocacy of control of the disease by those who have witnessed the results of the lack of it.”

Elliott B. Joslin, 1954

“Each and every day of the twentieth century, diabetics and their families had to manage the many challenges that the disease presents, from physiological abnormalities to social stigma.”

C. Feudtner, 2003

Colofon:

Omslag: wegwijzer aan de Hoornsedijk, Gem. Haren

Druk: Pronounce, Zaltbommel

ISBN: 90-

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur.

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	4
Diabetische complicaties	5
Inleiding	5
Transformatie van diabetes	6
Pathofysiologie van complicaties	8
Niet-enzymatische glycosylering als pathofysiologische factor	9
Metingen van AGEs in bloed	11
AGE spiegels gedurende het beloop van diabetes	13
Het HbA _{1c} als 'zilveren' standaard.....	14
Alternatieve meting met licht?	15
Genomics en proteomics van complicaties	15
Diabetische complicaties kosten veel geld	17
Causale therapie gericht tegen AGEs?	19
Metformine	19
Thiazolidines	19
Anti-AGE-therapie	20
Diabeteszorg in Nederland	22
Zorgstandaard Nederlandse Diabetes Federatie	22
Transmurale zorg	22
Regionale kenniscentra	24
Automatisering, benchmarking en prestatie indicatoren.....	26
De toekomst is zorgwekkend.....	29
Conclusie	30
Dankwoord.....	32
Literatuur.....	35

Samenvatting

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak voor vroegtijdig overlijden van personen met diabetes mellitus. Ernstige complicaties van nieren, ogen, zenuwen en voetproblemen liggen bij deze patiënten op de loer. Een belangrijke factor bij het ontstaan van complicaties is de hoogte van de bloedglucosespiegel. De verhoogde bloedglucose leidt tot 'versuikering' van eiwitten in de weefsels, een belangrijke factor in het ontstaansmechanisme van vaatcomplicaties. Erfelijke factoren spelen hierin een grote rol. Andere risicofactoren voor complicaties zijn hoge bloeddruk, een afwijkend cholesterolgehalte, roken en overgewicht. Doel van de behandeling van diabetes is dan ook het normaliseren van de glucose- en vetstofwisseling en van de bloeddruk, met behulp van educatie, leefstijlveranderingen, gewichtsvermindering, en medicamenten. Hierin ligt een verantwoordelijkheid voor zowel arts als patiënt.

Deze multifactoriële behandeling is al jaren in richtlijnen en standaarden vastgelegd. Toch behaalt tenminste tweederde van de Nederlandse patiënten de vastgestelde behandeldoelen niet. Een belangrijke belemmering voor preventie van complicaties is onvoldoende registratie van de aandoening en de belangrijkste risicofactoren. Op ICT-gebied loopt de diabeteszorg hopeloos achter. Goede praktijkautomatisering kan behulpzaam zijn de richtlijnen adequaat te implementeren, alsmede 'hoogrisico' patiënten gericht op te sporen en intensiever medisch en psychosociaal te begeleiden.

Om de diabeteszorg te verbeteren wordt gepleit voor het instellen van een tiental regionale (academische) kenniscentra, waar hoogwaardige geïntegreerde diabeteszorg plaats vindt. Deze 'best practices' zullen sturend zijn in de implementatie van regionale samenwerkingsverbanden op basis van de beschikbare ervaringen, en daarbij ondersteuning bieden aan en scholing verzorgen van 1e en 2e lijns hulpverleners. Daarbij dienen deze centra een voortrekkersrol te vervullen in vraaggestuurde patiënteneducatie en -revalidatie, en tevens kunnen zij wetenschappelijk onderzoek doen naar de meest effectieve behandeling van diabetes en diabetische complicaties.

Het aantal mensen met diabetes neemt over de gehele wereld sterk toe. Door onze veranderde leefstijl wordt de leeftijd waarop tegenwoordig type 2 diabetes ontstaat steeds lager. Binnen tien jaar zullen bijna een miljoen Nederlanders diabetes hebben, en velen van hen krijgen vroegtijdig te kampen met de gevolgen van vaatcomplicaties. Over het ontstaan van diabetes en de pathofysiologie van complicaties zijn nog veel zaken onbekend. Dit is één van de redenen waarom volgend jaar in Noord Nederland een groot bevolkingsonderzoek van start gaat. Hierin zullen overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten belangrijke speerpunten zijn. Doel is mede de vroege detectie van diabetes en het ontwerpen van effectieve preventiestrategieën.

Mijnheer de Rector Magnificus,
zeer gewaardeerde toehoorders,

Mijn oratie heb ik als titel gegeven:

Van Pieterberg tot Pieterburen –
Diabeteszorg en preventie van complicaties in Nederland

Diabetes mellitus is een aandoening waarbij de glucosespiegel van het bloed te hoog is. Alhoewel dit als definitie simpel klinkt, zijn er meerdere vormen van diabetes, is de pathofysiologie ervan verschillend, en kunnen de uitingen en ernst van de aandoening van persoon tot persoon sterk variëren. Mensen met diabetes hebben één ding gemeen: zij worden bedreigd door het ontstaan van complicaties aan zowel de grote als de kleine bloedvaten. Ik wil u meenemen langs een aantal aspecten van deze complicaties, het leed dat er door veroorzaakt wordt, de beste manier om complicaties te voorkomen, en hoe de zorg voor mensen met diabetes in Nederland zo optimaal mogelijk kan worden ingericht.

Diabetische complicaties

Inleiding

Diabetes mellitus is een aandoening waarbij de glucosespiegel van het bloed te hoog is. Alhoewel dit als definitie simpel klinkt, zijn er meerdere vormen van diabetes, en kunnen de uitingen en ernst van de aandoening van persoon tot persoon sterk variëren. Type 1 (insuline-afhankelijke) diabetes wordt veroorzaakt doordat de eilandjes van Langerhans in de alvleesklier door een auto-immunreactie vernietigd worden. Insuline is een hormoon met velerlei functies; de belangrijkste is het reguleren van de bloedglucose spiegel. Bij type 2 diabetes maakt het lichaam nog wel insuline. De lichaamscellen zijn minder gevoelig voor insuline, en daardoor kan de glucose niet in de cellen worden opgenomen. Men spreekt dan van insulineresistentie. Dit betekent 'weerstand tegen insuline'. Daarnaast maakt de lever extra glucose aan, ook al is de bloedsuikerspiegel reeds verhoogd. Deze spiegel zal daardoor nog verder stijgen.

De diagnose type 1 diabetes wordt vaak gesteld naar aanleiding van heftige klachten als veel dorst en veel plassen. Het bloedglucose gehalte -normaal 4-6 mmol/l- is sterk verhoogd en soms zijn er ketonen in de urine, als teken van verzuring van het bloed. Dit type diabetes ontstaat meestal op jonge leeftijd, en komt voor bij ongeveer zes op de duizend mensen, dat is 0,6% van de Nederlandse bevolking. De behandeling bestaat uit dieet en leefregels, en dagelijks meerdere insuline injecties. De verschijnselen van type 2 diabetes zijn dezelfde als die van type 1. De klachten treden echter alleen veel geleidelijker op, omdat de werkzame hoeveelheid insuline in het lichaam veel langzamer afneemt dan bij type 1 diabetes. Vaak wordt de diabetes bij toeval ontdekt, bijvoorbeeld bij bloed- of urineonderzoek voor een keuring. Veel mensen met deze vorm van diabetes zijn te zwaar. Type 2 diabetes, door sommigen nog hardnekkig ouderdomsdiabetes genoemd, komt voor bij 3% van de Nederlandse bevolking, of men nu aan de voet van de Sint Pietersberg of in Pieterburen woont. Dit aantal is snel stijgende door vergrijzing van de bevolking en het vroeger optreden van diabetes als gevolg van onze Westerse leefstijl.

Transformatie van diabetes

Vóór 1922

De ziekte 'diabetes mellitus' zoals wij die heden ten dage kennen, is de afgelopen 100 jaar drastisch van karakter en ernst veranderd. In de periode voor de ontdekking van insuline in 1921 en de productie ervan op grote schaal was de behandeling van diabetes mellitus, met name type 1, een zeer moeizame. De Amerikaanse kinderarts Chris Feudtner beschrijft in een uitstekend boek de ommezwaai die de behandeling met insuline teweeg heeft gebracht (1). Een groot gedeelte van zijn bevindingen is gebaseerd op de observaties van één van de beroemdste diabetesdokters in de VS, Elliott Joslin uit Boston.

Op Internet is een indringende beschrijving van de levensloop van Carrie Ellen Gowing te lezen. Van haar zijn een honderdtal brieven te vinden, die haar leven in de jaren 1904 tot 1907 uitgebreid beschrijven. Deze brieven zijn te vinden op de website van Mount Holyoke, een in 1837 gesticht College in het westen van de Amerikaanse staat Massachusetts. In de zomer van 1906 krijgt zij type 1 diabetes, en in de collectie zijn ook een paar brieven van de hand van dr. Joslin te lezen. Hij schrijft haar onder meer in deze brief die dateert uit 1906 hoe tevreden hij met de effecten van het dieet bij haar was. Zoals velen in die tijd hield zij een streng dieet, het enige dat de medische stand in die jaren te bieden had. Met zo'n dieet kon iemand met diabetes ernstige ontregeling en overlijden enkele jaren uitstellen.

Zestien jaar later schrijft een trotse Joslin op een andere plaats: "I gave my first patient insulin on August 7, 1922". Joslin's eerste insulinegebruikende diabeet was een verpleegkundige, Elizabeth Mudge, die 37 jaar oud was, en al vijf jaar diabetes had. In augustus 1922 was haar gewicht afgenomen tot 32 kilogram, bij een lengte van 1 meter 65 cm. Elizabeth kwam volgens de overlevering in de 6 weken na de start met insuline injecties ruim 5 kg aan in gewicht; zij kon weer langere afstanden lopen, en was weer in staat om voor haar invalide moeder te zorgen. Uiteindelijk leefde zij in relatief goede gezondheid tot zij op 66-jarige leeftijd aan een hartinfarct overleed. Carrie Ellen Gowing was helaas niet zo fortuinlijk. Op 13 december 1907 overleed zij aan de gevolgen van een ernstige diabetische ontregeling op de leeftijd van slechts 21 jaar.

1920-1970

Zoals de titel van Feudtner's boek al aangeeft: bij diabetes is er sinds 1922 sprake van een meervoudige "transformation of illness". Type 1 diabetes veranderde van een ziekte, waar geen behandeling voor was en die alleen met een ultra streng dieet tot enkele levensjaren winst leidde, tot een aandoening waar relatief goed mee te leven was, ook al moet de mens met diabetes zich meerdere malen per dag insuline via een injectie toedienen. Echter, de acute gevolgen mochten dan na het op grote schaal beschikbaar komen van insuline bestreden zijn, met het voortduren van de aandoening kwamen andere problemen. Ondanks de insuline injecties en frequente zelfcontrole lukt het nagenoeg nooit om nauwkeurig de stofwisseling te normaliseren en gedurende de gehele dag normale bloedsuikers te hebben, hoe gesofisticeerd zelfs de hedendaagse insulinepreparaten ook mogen zijn. Op de lange duur laten de verhoogde bloedglucose spiegels hun schade in het lichaam achter, en ontstaan de zogenaamde 'late' of 'secundaire' complicaties, afwijkingen van grote en kleine bloedvaten en de zenuwen in het lichaam. Van een acute ziekte werd diabetes een chronische. In de periode tussen 1922 en 1970 hadden mensen met diabetes de grootste problemen door de nierschade. Dertig tot veertig procent van hen ontwikkelde

ernstige nierproblemen en overleed in die tijd aan de gevolgen daarvan of aan hart- en vaatziekten, die hierdoor versneld optreden. Dialysebehandeling was nog niet voor mensen met diabetes beschikbaar was, en niertransplantatie stond nog in zijn kinderschoenen. Ook blindheid was een gevreesde en onbehandelbare complicatie.

Vanaf het begin van de jaren 70 begon ook dat perspectief te veranderen. De eerste publicaties over succesvolle hemodialyse bij mensen met diabetes dateren van 1975, ook al was het predikaat 'succesvol' nog een eufemisme. Van de mensen zonder diabetes overleed in die tijd na de start van de hemodialyse een kleine 40% binnen 4 jaar; van de mensen met diabetes was bijna 90% binnen 4 jaar overleden (2). Met de verdere ontwikkeling van de moderne nierfunctievervangende technieken werden deze resultaten gelukkig snel beter. Langzamerhand werden ook de resultaten van andere behandelingen als transplantatie van nier en later pancreas steeds beter. Ook het ontwikkelen van een behandeling als fotocoagulatie halverwege de jaren 50 heeft de behandeling van diabetische oogafwijkingen een geweldige sprong voorwaarts gebracht. Meyer-Schwickerath heeft deze behandeling destijds geïntroduceerd, en momenteel is de argonlaser de belangrijkste interventie ter preventie van ernstige netvlies schade en blindheid (3).

1970-1980

De grote verbetering kwam eigenlijk pas op het moment dat er betere inzichten ontstonden in de pathofysiologie van complicaties. De observaties van de Brusselse diabetesspecialist Pirart, die in 1977 zijn ervaringen met meer dan 4000 diabetes patiënten beschreef, zijn klassiek (4). Hij was de eerste die een duidelijk verband legde tussen de hoogte van de glucose spiegel en het ontstaan van complicaties: retinopathie, nefropathie en neuropathie (oog-, nier- en zenuwafwijkingen). Hierbij dient men zich te realiseren dat de klachten die kunnen ontstaan als gevolg van deze complicaties zeer divers zijn: nier- en oogproblemen bemerkt een patiënt pas in een erg laat stadium van het beloop, op het moment dat moeheid, bloedarmoede en hartklachten optreden. Retinopathie kan jarenlang ongemerkt doorwoekeren, totdat iemand plotseling slecht ziet als gevolg van een bloeding in het oog, of als gevolg van ophoping van vocht in de gele vlek van het oog, de macula. Neuropathie wordt veel eerder opgemerkt; het leidt tot klachten van tintelingen, pijn, maar soms ook gevoelloosheid in de voeten en onderbenen. Voor diabetische complicaties geldt dan ook dat opsporen in een vroeg stadium essentieel is om ernstige schade te voorkomen; op het moment dat de klachten ontstaan is het 'al te laat'. Dit gebeurt in de dagelijkse praktijk door onder andere bloed- en urinecontrole en onderzoek van het netvlies door oogarts of via een netvliesfoto.

Na 1980

Vanaf 1980 verschenen de eerste gegevens over de prognostische betekenis van microalbuminurie, geringe sporen eiwit in de urine, voor het ontstaan van diabetische nierschade. In de daaropvolgende jaren waren er kleine interventiestudies in Denemarken, de bakermat van het onderzoek naar diabetische complicaties, die het nuttig effect van intensieve diabetes behandeling en adequate verlaging van de bloeddruk op het ontstaan en klinisch beloop van oog- en niercomplicaties beschreven (5,6). Met name ACE-remmers, medicamenten die het angiotensine-converterend-enzym remmen, bleken

bijzonder effectief in het beperken van diabetische nierschade. Landmark studies als DCCT en UKPDS toonden het grote nut van zo normaal mogelijke bloedglucoses.

Door deze nieuwe behandelingen brak voor mensen met diabetes een nieuwe periode aan: de periode van intensieve multifactoriële behandeling, gericht op normaliseren van zowel de bloedglucose, de bloeddruk en het cholesterol gehalte, waardoor het ontstaan van complicaties aanzienlijk kon worden afgeremd. Het percentage van patiënten dat nierproblemen ontwikkelt en daardoor dialyse behandeling of niertransplantatie moest ondergaan nam steeds verder af, van tussen de 30 en 40% tot net iets meer dan 10% (7). Toch neemt hun absolute aantal niet af, maar zelfs toe, omdat de laatste twee decennia het aantal mensen met diabetes helaas sterk is toegenomen.

Pathofysiologie van complicaties

Iemand met diabetes mellitus kan dus op langere termijn complicaties ontwikkelen, die zich uiten in de vorm van beschadigingen van diverse organen. Dit geldt overigens voor beide typen van diabetes, zowel type 1 als type 2 diabetes. We onderscheiden grofweg twee vormen van complicaties, die van de grote bloedvaten (macrovasculaire complicaties) en die van de kleine bloedvaatjes (microangiopathie). Tabel 1 geeft een opsomming van de belangrijkste klachten en verschijnselen, die kunnen ontstaan bij mensen met diabetes als gevolg van micro- of macroangiopathie.

Micro- en macrovasculaire complicaties zijn een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden bij personen met diabetes mellitus. Complicaties treden vooral op in die cellen en weefsels, die voor de opname van glucose niet direct afhankelijk zijn van insuline, zoals zenuwcellen en bloedvatcellen. Dit heeft tot gevolg dat een te hoge bloedsuikerspiegel direct leidt tot een stijging van de glucosespiegel in deze weefsels.

Tabel 1 - Complicaties van diabetes mellitus

1. Aandoeningen van de grote slagaderen
 - kransslagadervernauwing, leidend tot angina pectoris of hartinfarct
 - vernauwing van de slagaders naar het hoofd en de hersenen, leidend tot beroerte
 - vernauwing van de slagaders naar de benen, claudicatie, voetulcus
2. Aantasting van de kleine bloedvaatjes en haarvaten ('micro-angiopathie')
 - aandoeningen van het netvlies ('retinopathie')
 - aantasting van de nieren ('nefropathie')
3. Aantasting van het zenuwstelsel en de zenuwen ('neuropathie')
 - klachten van gevoelsstoornissen aan de benen ('sensibele neuropathie')
 - aandoeningen van de zenuwen naar inwendige organen ('autonome neuropathie'):
 - het hart: duizeligheid bij overeind komen, continue snelle hartslag
 - de maag: gestoorde lediging van de maag
 - de blaas: blaasstoornissen, niet goed kunnen uitplassen
 - de geslachtsorganen: impotentie
4. Aantasting van bind- en steunweefsels
 - verstijving van bindweefsel: stijve handen, gewrichtsproblemen ('limited joint mobility')
5. Grotere kans op infecties

We weten nu dat deze langdurig verhoogde glucosespiegel de primaire causale factor is die leidt tot de ontwikkeling van de meeste complicaties (tabel 2). Hoe slechter

iemand is ingesteld, des te groter de kans op het ontstaan en snel verergeren van deze complicaties. Eén van de biochemische processen die hieraan ten grondslag liggen is de glycosylering van eiwitten in de cellen, in de extracellulaire matrix en in bloed, die op den duur leidt tot irreversibele anatomische en functionele veranderingen van de kleine bloedvaten: de microangiopathie (verdikking van basale membranen, afzetting van eiwit, lekkage van capillairen, endotheelcelproliferatie, vaatvernauwing, enz.). Deze microangiopathie is oorzaak van het ontstaan van retinopathie en nefropathie, hetzelfde proces leidt ook tot neuropathie. Intracellulaire stapeling van sorbitol (door het enzym aldosereductase uit glucose gevormd) en andere suikers zou door osmotische zwelling en verschuiving van de redoxstatus verder kunnen bijdragen aan het ontstaan van neuropathie en cataract. De hoge glucoseconcentratie kan ook in de lichaamscellen andere processen en 'second messengers', boodschapperstoffen, activeren, zoals proteïn kinase C. Tenslotte zijn afwijkingen in het cholesterol en triglyceriden gehalte (dyslipidemie) en hoge bloeddruk mede van belang bij de voortijdige ontwikkeling van atherosclerose (macroangiopathie). Naast deze processen spelen ook andere (ten dele onbekende) factoren mee bij het ontstaan of het beloop van de secundaire complicaties. Roken is voor mensen met diabetes extra schadelijk.

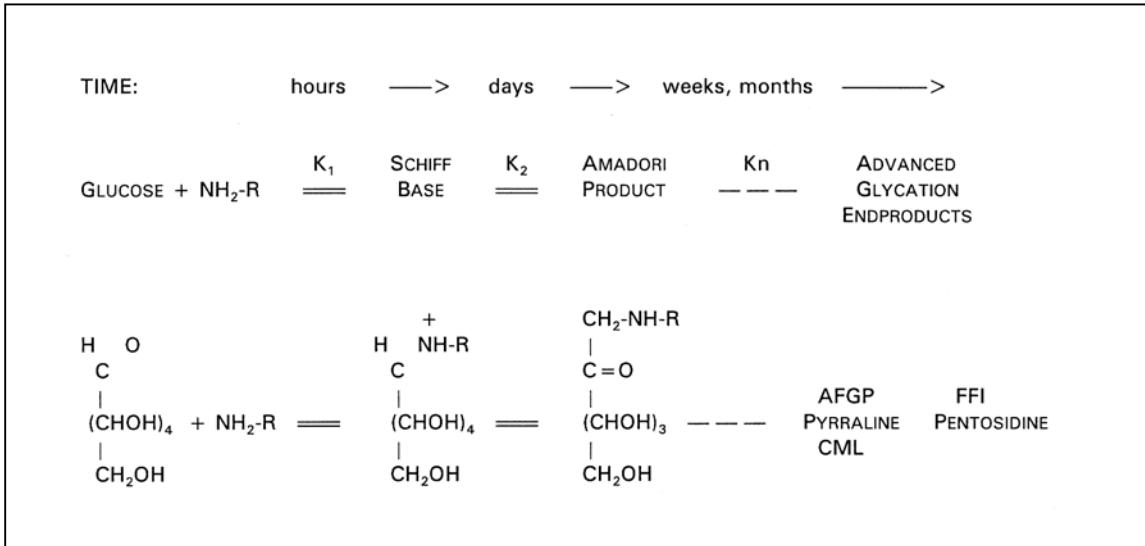
Tabel 2 - Factoren die een rol spelen bij het ontstaan van diabetische complicaties

1. Directe schade door hyperglycemie (verhoogde bloedglucose)
2. Niet-enzymatische glycering (vorming van 'advanced glycation endproducts')
3. Verhoogde afbraak van glucose tot sorbitol via de 'polyol pathway'; dit leidt tot sorbitol ophoping in de cel, intracellulair myo-inositol gebrek, verandering redoxstatus
3. Toegenomen druk en flow in de capillairen
5. Chemische veranderingen van de samenstelling van de basaalmembraan
6. Vetstofwisselingsstoornissen in het bloed
 - verhoogd LDL- en VLDL-, verlaagd HDL-cholesterol
 - oxidatie en glycering van lipoproteïnen
7. Hypertensie (hoge bloeddruk)
8. Verhoogde stollingsneiging van het bloed
9. Overmatige stimulatie van productie van groeifactoren (PDGF, EGF, angiotensine II, angiogenese bevorderende factoren)
10. Vrije radicalen / superoxide vorming

Niet-enzymatische glycosylering als pathofysiologische factor

In ons lichaam kunnen het glucose in bloed en weefsels en de diverse eiwitten relatief gemakkelijk een verbinding aangaan. Dit 'aan elkaar plakken' gebeurt zonder de invloed van enzymen, zodat dit proces bekend staat onder de naam 'niet-enzymatische glycosylering' of glycering. Glucose plakt aan aminozuren, de bestanddelen van eiwitten, en met name gemakkelijk aan het aminozuur lysine (figuur 1). Hoe hoger de concentratie van glucose in het bloed, des te sneller plakt glucose aan eiwitten. Glycering van eiwitten treedt overal in het lichaam op, bijvoorbeeld op de eiwitten van de lens in het oog, op collageen (bindweefsel), op het belangrijkste bloedeiwit albumine, op vetdeeltjes (lipoproteïnen), en op de rode bloedkleurstof hemoglobine, het belangrijkste bestanddeel van de rode bloedlichaampjes die in ons lichaam zuurstof transporteren naar de weefsels. Door een verdere chemische reactie kunnen 'advanced glycation endproducts (AGEs)'

ontstaan, ingewikkelder chemische structuren. Dit kunnen enkelvoudige moleculen zijn, of kruisverbindingen tussen twee geglyceerde eiwitten. Dit laatste worden 'cross-links' genoemd. AGEs veranderen de fysische en chemische structuur van het eiwit, en veranderen daardoor de functie van het eiwit. De ophoping van AGEs neemt toe met de hoogte van de glucosespiegel, maar ook met de leeftijd. Oudere mensen hebben meer AGEs dan jongere mensen.



Figuur 1. Het chemische proces van glycering. Glucose hecht vast aan de amino (-NH₂) groep van een aminozuur, vaak lysine; er ontstaat een instabiel tussenproduct, de Schiffse base, welke via enkele veranderingen in het molecuul rearrangeert tot een stabiel Amadori product. Via allerlei ingewikkelde stappen, waarbij o.a. de vorming van zuurstofradicalen een rol speelt, kunnen 'advanced glycation endproducts' ontstaan. Voorbeelden hiervan zijn pentosidine, pyrraline, carboxymethyllysine (CML), etc.

Tijdens zijn oratie in januari 2001 heeft de hoogleraar Rijk Gans, hoofd van de Interne Geneeskunde in Groningen, al kort stilgestaan bij de pathofysiologische rol van AGEs. Onze kennis hierover is de laatste jaren sterk toegenomen. AGEs ontstaan namelijk niet alleen 'endogeen', in het lichaam zelf. Er zijn ook bronnen buiten het lichaam die het AGE-gehalte kunnen verhogen. De twee belangrijkste voorbeelden zijn onze voeding en sigarettenrook. Dat voeding aan de vorming van AGEs bijdraagt, is evident. AGEs zijn namelijk eigenlijk voortbrengsels van de Maillard reactie, 'bruiningsproducten', bekend uit de bakkerij, namelijk de knapperige buitenkant van gebakken producten, zoals brood, muesli, etc. De researchgroep van Helen Vlassara in New York heeft als eerste aangetoond dat het nuttigen van AGE-rijke voedselproducten het gehalte aan AGEs in het bloed doet stijgen (8). Onduidelijk is echter of het nuttigen van veel AGEs in de voeding daadwerkelijk in kwantitatieve zin bijdraagt aan het ontstaan van complicaties. Minder bekend is dat sigarettenrook diverse AGE-achtige producten bevat, die na inhalatie opgenomen worden in het bloed. Eerdere studies in het laboratorium van dr. Anthony Cerami (thans: Kenneth S. Warren Laboratories, Ossining, NY, USA) hebben aangetoond dat het AGE-gehalte in het bloed van niet-diabetische rokers ruim 30% hoger ligt dan dat van niet-rokers (9).

Glycering van de eiwitten van de lens in het oog leidt tot vorming van staar. AGEs op collageen maken dit eiwit minder flexibel hetgeen leidt tot stijve bloedvaten en verstijving van huid en gewrichten. Glycering van vetdeeltjes (lipoproteïnen) maakt deze deeltjes meer schadelijk voor de bloedvaten en versnelt het proces van slagaderverkalking, en glycering van het beschermende HDL belemmert de cholesterol-efflux uit de bloedvaten, een belangrijk aspect in het onderzoek van collega Robin Dullaart. De hoogte van het geglyceerd (versuikerd) hemoglobine wordt in de dagelijkse begeleiding van mensen vaak in het bloed gemeten om de kwaliteit van de diabetesregulatie in te schatten; we hebben het hier over de zogenaamde HbA_{1c} bepaling. Hierop kom ik later nog terug.

Tabel 3 geeft een beknopt overzicht van de gevolgen van niet-enzymatische glycering en vorming van AGEs. Niet-enzymatische glycering grijpt niet alleen structurele eiwitten aan, maar heeft ook effect op de bloedstolling, cholesterol ophoping in de vaatwand, etc. Diverse wetenschappelijke studies hebben aangetoond dat het serum gehalte van AGEs gecorreleerd is met de metabole regulatie, en dat AGEs het ontstaan van diabetische complicaties voorspellen (10-12).

Tabel 3 - Enkele gevolgen van niet-enzymatische glycosylering en AGE-vorming

Glycering kan lipoproteïnen, fibrinogeen, collageen en DNA beïnvloeden
Glycering doet de stijfheid van collageen toenemen
AGEs in de vaatwand stimuleren de afgifte van TNF- α en IL-1 door macrofagen
Vroege glycosylerings producten stimuleren vrije radicaal vorming
AGEs stimuleren PDGF-release uit trombocyten
Geglyceerd LDL stimuleert cholesterol-ester synthese en opname in macrofagen
Glycering van apoA1, het belangrijkste eiwitbestanddeel van HDL, vermindert de cholesterol-efflux o.i.v. HDL uit de vaatwand
AGEs kunnen de vaatverwijdende stof 'nitric oxide' neutraliseren
AGEs verhogen de permeabiliteit (lekkage) van endotheelcellen

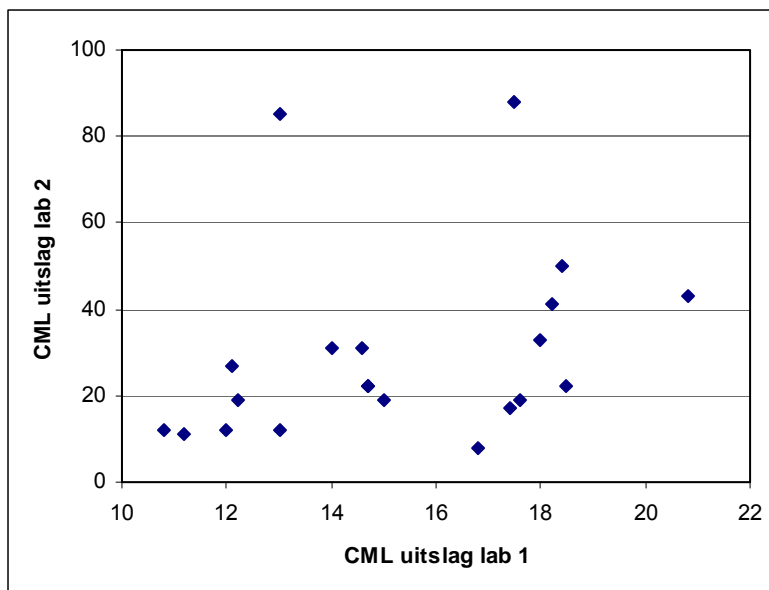
Ons lichaam heeft enkele mogelijkheden om AGEs weer te verwijderen, enerzijds door ze uit te scheiden via de nier, en anderzijds door ze op te nemen in bepaalde celtypen. Deze celtypen zijn o.a. de macrofagen in de vaatwand. Zij zijn als een soort afvalvreter in staat om via bepaalde receptoren AGEs op te nemen. De belangrijkste receptor heet -weinig inventief- RAGE, receptor voor AGEs. Het is nog onbekend in welke mate deze beide mechanismen bijdragen aan de nettocapaciteit van het lichaam om AGEs te verwijderen, en zo het lichaam gezond te houden. Feit is dat bij mensen met diabetes, bij wie veel AGEs worden gevormd, relatief te veel AGEs via de RAGE in macrofagen worden opgenomen. Ook een overactieve receptor neemt veel AGEs op. Er ontstaat dan overmatige stimulatie en overbelasting van de macrofagen in de wand van de bloedvaten. De gevolgen hiervan versnellen het proces van slagaderverkalking, atherosclerose (13).

Metingen van AGEs in bloed

Het proces van niet-enzymatische glycering is vrij ingewikkeld en complex. Even complex zijn de chemische structuren, die als AGEs te boek staan. AGEs zijn zeer heterogene moleculen, en gezien de zeer verschillende chemische bouw is het altijd zeer moeilijk

geweest om het gehalte van AGEs in het bloed of in specifieke weefsels goed te meten. Een grove inschatting geeft de mate van fluorescentie die AGEs veroorzaken; zij kunnen het karakter van het erop vallende licht veranderen, en deze verandering kan in maat en getal worden uitgedrukt. Nadeel van deze methode is dat lang niet alle AGEs in het lichaam of een lichaamsvloeistof in staat zijn te fluoresceren, en dat niet alle fluorescerende stoffen in het lichaam AGEs zijn.

Een tweede methode is de bepaling door middel van het gebruik van speciaal gefabriceerde antilichamen. Om deze te verkrijgen neemt men een sterk versuikerd eiwit, bijvoorbeeld het eiwit RNAse, dat 6 weken heeft liggen 'sudder' in een reageerbuis in een sterk geconcentreerde glucose oplossing. Dit versuikeringsproduct wordt vervolgens herhaaldelijk aan een proefdier toegediend, zodat dit dier hiertegen antilichamen gaat maken. Deze antilichamen worden gebruikt in een klinisch-chemische bepaling. Dat kan een ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) of een RIA (radioimmunoassay) zijn. Deze technieken blijken echter verre van volmaakt. Uitgebreide proefnemingen in mijn laboratorium met diverse anti-AGE-antilichamen, onder andere het in het Picower Instituut gefabriceerde polyclonale antilichaam (14), tonen dat dergelijke bepalingmethoden verre van adequaat zijn. Collega internist Wilma Oranje toonde aan dat zij niet voldoen aan twee belangrijke klinisch-chemische principes: er is geen sprake van lineaire verdunbaarheid, en tijdens experimenten waarin een vaste concentratie van de te meten AGE wordt toegevoegd aan de reageerbuis (een zogenaamd 'spiking' experiment), worden van dag tot dag sterk wisselende uitkomsten gemeten.



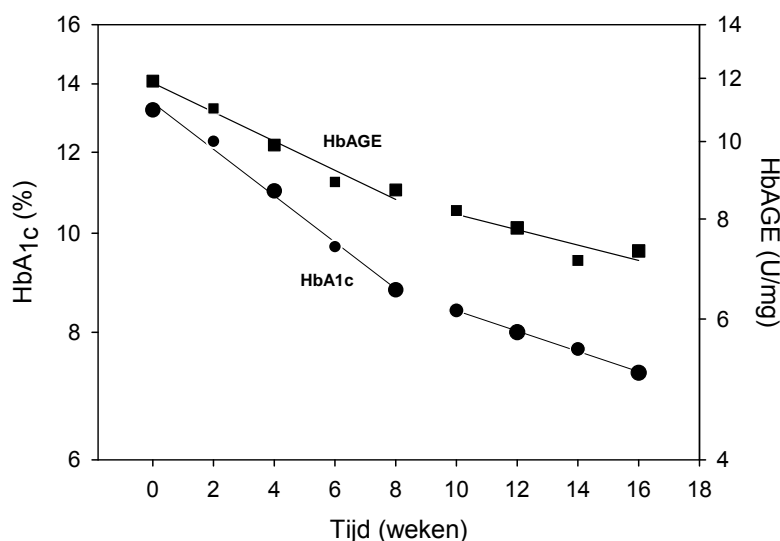
Figuur 2. Bepaling van carboxymethyllysine (CML, pmol/mg eiwit, immunoassay met monoclonaal antilichaam) door twee verschillende en onafhankelijke academische onderzoekslaboratoria in het serum van 20 Nederlandse patiënten van middelbare leeftijd met type 2 diabetes.

Niet alleen voldoet de methode chemisch-technisch niet, ook de antilichamen tegen hetzelfde bestanddeel die in verschillende laboratoria zijn opgewekt, geven sterk verschillende uitslagen. Figuur 2 geeft de overeenkomst van bepaling van de CML concentratie in het bloed, uitgevoerd in twee onderzoekslaboratoria in West-Europa. Duidelijk is dat er geen enkele overeenkomst in uitslagen is, terwijl beide laboratoria

claimen dat zij een zuiver antilichaam tegen CML bezitten. Het moge u duidelijk zijn dat in vele wetenschappelijke publicaties dergelijke meetmethoden zijn gebruikt. Dit geeft te denken over de kwaliteit van de bevindingen en de hieruit getrokken conclusies. De beste technieken om AGEs te meten zijn op dit moment HPLC (high-pressure-liquid-chromatography) en LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry). Hiervan zal ik aanstonds een voorbeeld geven.

AGE spiegels gedurende het beloop van diabetes

Om de kwaliteit van de diabetesregulatie in te schatten en het ontstaan van complicaties te kunnen voorspellen, wordt in de dagelijkse praktijk het versuikerd hemoglobine (HbA_{1c}) gemeten. In 1996 hebben wij de kinetiek van HbA_{1c} en de hoeveelheid AGEs op het hemoglobine (hemoglobine-AGE, Hb-AGE) gemeten in een groep van personen met type 2 diabetes (15). Hieruit kwam duidelijk naar voren (figuur 3) dat tijdens optimalisatie van de metabole controle door insulinebehandeling het HbA_{1c} sneller daalde dan het HbAGE gehalte. Op grond hiervan konden wij berekenen dat het HbA_{1c} gehalte een maat is voor de diabetesregulatie gedurende de voorafgaande 5 weken. Het HbAGE gehalte is een maat voor de metabole controle de voorgaande 7 weken; de techniek is echter te bewerkelijk voor invoer in de dagelijkse praktijk.



Figuur 3. Beloop van HbA_{1c} en HbAGE bij 8 personen met type 2 diabetes, bij wie de diabetesregulatie in korte tijd verbeterde na start van behandeling met insuline.

Het was tot voor kort onbekend hoe andere AGEs veranderen als gevolg van specifieke diabetesbehandeling. In een prospectief onderzoek beoordeelden wij het beloop van belangrijke AGEs als CML (Nε-carboxymethyllysine) en MGHI (Methylglyoxal-derived hydroimidazolone) bij 28 personen met type 2 diabetes, die slecht waren ingesteld op orale medicatie en de overstap maakten naar insulinebehandeling. De CML-assay werd ontwikkeld in samenwerking met Nico van de Merbel en Gert Hendriks van het laboratorium van Pharma Bio Research in Assen, en vakkundig uitgevoerd door Bettine Haandrikman, analiste. De MGHI bepalingen werden uitgevoerd door Peter Torjesen, chemicus, en Bente Kilhovd, arts, in het Aker Sykehus in Oslo, als voortvloeiende van mijn jarenlange

samenwerking met prof. Kristian Hanssen van de afdeling Endocrinologie aldaar. De resultaten waren als volgt: de gemiddelde leeftijd van de deelnemende patiënten was 58 ± 2 jaar, en de bekende duur van de diabetes bedroeg zo'n 8 jaar. Tijdens en door de behandeling met insuline verbeterde de metabole regulatie aanzienlijk: de nuchtere bloedglucose daalde van 12.1 ± 0.9 mmol/l naar 6.9 ± 0.3 en 8.1 ± 0.4 mmol/l na respectievelijk 3 en 7 maanden (beide $p < 0.001$), terwijl het HbA_{1c} gehalte afnam van $10.0 \pm 0.3\%$ naar $7.8 \pm 0.2\%$ ($p < 0.001$). Het niveau van de in het bloed circulerende adhesiemoleculen ICAM-1 en E-selectine, belangrijke mediators in het proces van slagaderverkalking, daalde in geringe mate. Echter, het CML-gehalte daalde niet-significant (van 110 ± 22 tot 86 ± 13 µg/mg eiwit, $p = 0.086$), en het MGHI steeg zelfs enigszins (van 0.23 ± 0.02 tot 0.29 ± 0.04 U/mg eiwit, $p < 0.02$). Deze veranderingen stonden los van andere medicamenten die deze diabetes patiënten gebruikten, zoals metformine, een medicijn waarvan bekend is dat dit het gehalte van bepaalde AGEs in het bloed kan beïnvloeden. Belangrijkste conclusie is dan ook dat de spiegels van de diverse AGEs in het bloed niet hetzelfde beloop in de tijd volgen als de metabole controle en het HbA_{1c} gehalte. Dit suggereert dat andere factoren dan hyperglycemie de kinetiek van AGEs mede beïnvloeden. Men denke hierbij aan oxidatieve processen en oxidatieve stress, het AGE-gehalte van voeding en voedingsbestanddelen, en waarschijnlijk ook geringe subklinische veranderingen in de nierfunctie.

Het HbA_{1c} als 'zilveren' standaard

In de dagelijkse praktijk wordt het HbA_{1c} beschouwd als de beste wijze om de diabetes regulatie in te schatten. Recent Amerikaans onderzoek door collega Jim Hempe in New Orleans heeft echter laten zien, dat niet elke diabetespatiënt zijn eiwitten met dezelfde snelheid en sterkte glyceert. Er blijken individuele, erfelijk bepaalde verschillen te bestaan in de snelheid waarmee deze glyceringsreactie verloopt, of waarmee geglyceerde eiwitten worden uitgescheiden (16). Zo heeft Hempe via nieuwe analyses van een groot Amerikaans onderzoek, de DCCT laten zien dat patiënten met een gemiddelde bloedglucosewaarde van 11 mmol/l, een HbA_{1c} van gemiddeld 7.2, 8.5 of 10.2% kunnen hebben. Sommige zijn langzame glyceerders, andere snelle. Verdere analyses lieten zien dat de patiënten met de hoogste 'hemoglobine glycatie index, HGI; ook wel 'snelle glyceerders' genoemd, ook het snelst complicaties als retinopathie en nefropathie kregen (17). Mijns inziens heeft dit overigens niet te maken met 'snelle' glycering, omdat glycering een niet-enzymatisch proces is met een vaste snelheid, maar met vertraagde afbraak of omzetting van AGEs. Het is echter wel een uitermate belangrijke constatering.

Het bestaan van 'snelle glyceerders' betekent ook nog iets anders. Als voorbeeld: stel dat bij de diabetescontrole van iemand blijkt, dat de nuchtere bloedglucosespiegel weliswaar goed is, 7 mmol/l, maar dat het HbA_{1c}-gehalte in verhouding te hoog is: 10%. Vaak denken dokters dat deze patiënt zich alleen in de week voorafgaande aan een controle aan dieet en medicatie heeft gehouden; de bloedglucose is in die week netjes geworden, het HbA_{1c} loopt achter, daalt minder snel en is dus nog verhoogd. Dat kan, dergelijke patiënten zullen er altijd zijn. Maar een scheve verhouding tussen de nuchtere bloedglucosespiegel en het HbA_{1c} kan ook betekenen, dat de patiënt een snelle glyceerder is. Dat betekent dus, dat wanneer een patiënt een HbA_{1c} heeft die hoger is dan verwacht op basis van zijn glucosespiegels, de arts goed moet kijken wat daarvan de oorzaak is. Is het een kwestie van zondigen tegen de adviezen of is de patiënt een snelle glyceerder? Dat

laatste betekent, dat deze een hoger risico op complicaties loopt en daarom extra aandacht behoeft, en geen reprimande. Het HbA_{1c} is -al concluderend- niet de gouden standaard voor de diabetesregulatie, hooguit een zilveren.

Alternatieve meting met licht?

Momenteel wordt binnen de Interne Geneeskunde in samenwerking met o.a. de Isala klinieken in Zwolle onderzoek gedaan om meer te weten te komen van de betekenis van geglyceerde eiwitten voor het risico van hart- en vaatziekten. Het onderzoek wordt mede financieel gesteund door het Diabetes Fonds Nederland, uitgevoerd door de medicus Helen Lutgers, en gesuperviseerd door de Groningse internist Andries Smit. Mijn staflid Peter Oomen, de internist Jan Jager en de fysicus Reindert Graaff stonden mede aan de basis van deze techniek. In dit onderzoek wordt de hoeveelheid AGEs in de huid gemeten met gebruik van een methode die op het uitzenden en opvangen van teruggekaatst licht berust. Via een speciale zogeheten autofluorescentie meter wordt licht uitgezonden met een bereik van 300-420 nanometer. Via de huid wordt een deel van dit licht teruggezonden op een iets andere golflengte, en gemeten in het gebied van 420-600 nm. Gebleken is dat de karakteristiek van het licht dat wordt teruggezonden, een maat is voor de hoeveelheid geglyceerde eiwitten die in de huid aanwezig zijn. Bij een groot aantal diabetespatiënten is dit aangetoond door niet alleen de lichtmethode toe te passen, maar tegelijk ook een huidbiopt te nemen om het gehalte geglyceerde eiwitten hierin te bepalen. De gevonden waarden voor de hoeveelheid uitgezonden licht komen goed overeen met de chemische metingen in huidbiopten.

In een prospectief onderzoek met honderden type 2 diabetes patiënten bij wie de autofluorescentie meting is gedaan wordt prospectief naar het ontstaan van hart- en vaatziekten gekeken. De methode is overigens niet alleen bij diabetespatiënten toegepast, maar ook bij patiënten die op dialysebehandeling zijn aangewezen, en bij patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Dit is extra interessant omdat mensen die geen diabetes maar wel een gestoorde nierfunctie hebben, even hoge of zelfs hogere serum AGE-spiegels vertonen als diabetespatiënten met gezonde nieren. Dat heeft te maken met het feit dat AGEs via de nieren uit het lichaam worden uitgescheiden en slecht werkende nieren doen dat niet goed. Hoe slechter iemands nieren, hoe meer AGEs in het lichaam neerslaan. Dat is mogelijk één van de verklaringen voor het gegeven, dat mensen met nierschade extra snel atherosclerose krijgen.

Genomics en proteomics van complicaties

Uit het voorafgaande moge u langzamerhand duidelijk zijn geworden dat erfelijke factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van diabetische complicaties. Genetische factoren lijken belangrijk te zijn, omdat klinische observaties hebben geleerd dat sommige mensen al vroeg tijdens het beloop van de diabetes ernstige afwijkingen krijgen, terwijl anderen lange tijd matig tot slecht gereguleerd zijn, en toch weinig problemen ontwikkelen. Enerzijds lijkt de snelheid waarmee mensen AGEs afbreken in hun lichaam genetisch bepaald. Daarnaast zijn andere genetische factoren van belang, onder andere het bestaan van bepaalde erfelijke afwijkingen in het gen, dat codeert voor de AGE-receptor, en het gen voor het angiotensine-converterend enzym, dat een belangrijke rol heeft in de vaatfunctie.

'Genomics' houdt in het zoeken naar specifieke genetische factoren, die het ontstaan van complicaties kunnen bevorderen of juist kunnen afremmen. Meer kennis op dit gebied zal ons in de toekomst in staat stellen om de kans op complicaties vroeg in het beloop van de diabetes in te schatten, en dat kan behulpzaam zijn bij het uitstippelen van de beste behandeling. We weten al een aantal jaren uit studies als de DCCT dat optimale metabole controle leidt tot minder complicaties (18). Echter, de intensieve insuline therapie heeft aanzienlijke bijwerkingen, met name een grote kans op het krijgen van ernstige hypoglycemie en bewusteloosheid en ontwikkelen van 'hypoglycemia-unawareness', het niet meer aan voelen komen van hypo's. Als we beter kunnen voorspellen welke mensen wel en welke geen complicaties zullen krijgen, dan behoeven wellicht niet alle diabeten dezelfde ultrascherpe metabole controle na te streven.

'Proteomics' onderzoek, onderzoek naar specifieke veranderingen van eiwitten in het bloed en andere weefsels (19), zal ons in staat stellen om bepaalde 'biomerkers' te identificeren, die al vroeg in het beloop van diabetische complicaties veranderen. Men kan bijvoorbeeld het bestaan van microalbuminurie bij type 1 diabetes beschouwen als een simpele biomarker voor beginnende nierschade, en bij type 2 diabetes als marker voor aanwezigheid van hart- en vaatziekten. Onderzoek van collega Hans Hillege binnen de PREVEND studie heeft laten zien dat microalbuminurie zelfs een risicofactor is voor het ontstaan van hart- en vaatziekten in de algemene bevolking (20). Voor retinopathie en neuropathie zijn nog geen biomarkers bekend. Op zich zijn de ontwikkelingen op het gebied van 'proteomics' zeer belangwekkend, en in mijn ogen staan we aan de vooravond van een aantal doorbraken op dit gebied. In mijn spreekkamer zijn sommige patiënten nog steeds verbaasd wanneer ik niet 'in het bloed kan zien' of er sprake is van een bepaalde ziekte. Immers, de klassieke klinisch-chemische bepalingen geven vooral een oordeel van functie of functie-verlies van een orgaan, zoals de lever of de schildklier. Met 'proteomics' is het mogelijk om bijvoorbeeld eiwitprofielen in het serum te vergelijken van gezonden en van zieken. Zo heeft 'proteomics' onderzoek al eenduidige verschillen aangetoond in de diagnostiek van kwaadaardige aandoeningen als eierstokkanker en infectieziekten als trypanosomiasis, de Afrikaanse slaapziekte (21-25).

De afgelopen jaren hebben wij reeds onderzoek gedaan naar de erfelijke aspecten van complicaties als retinopathie (oogproblemen). In een project met de afdeling Oogheelkunde in Maastricht heb ik samen met de onderzoekers Jeroen Buijsen en later Cyriel Mentink, en de analisten Gabriëlle Rondas en Geertje Swennen, gekeken naar specifieke genetische factoren die verantwoordelijk kunnen zijn voor de verhoogde vatbaarheid van mensen met type 1 diabetes om vroegtijdig ernstige oogproblemen te ontwikkelen. Hieruit kwamen twee zaken naar voren:

1. het insertie / deletie polymorfisme van het ACE (angiotensine-converterend enzym)-gen bleek geassocieerd met een grotere kans op vroege retinopathie
2. alhoewel er in deze kleine groep patiënten geen relatie was tussen specifieke polymorfismen van de AGE-receptor en retinopathie, bleken mensen met een deletie in de promotor regio van dit gen lagere spiegels van adhesie-moleculen en ook van de groeifactor VEGF te hebben, en juist van deze factoren veronderstelt men dat zij een belangrijke rol spelen in het versneld ontstaan van retinopathie.

Tabel 4 – Gehalten van adhesiemoleculen en CML levels bij personen met type 1 diabetes, gestratificeerd naar RAGE polymorfisme (Gly28Ser, T/C 452 en T/A 388)

Variant		sICAM-1 [ng/ml]	E-Selectin [ng/ml]	CML [ng/mg protein]
Gly82Ser	GG	117.9 ± 4.4	61.6 ± 3.6	67.3 ± 5.1
	AG	99.8 ± 9.1	50.3 ± 5.1	59.6 ± 12.7
T/C 452	CC	109.8 ± 10.2	65.2 ± 6.3	75.7 ± 17.2
	CT	111.3 ± 7.2	49.3 ± 5.6	64.4 ± 9.3
	TT	122.9 ± 5.6	65.7 ± 4.7	61.2 ± 5.0
T/A 388	TT	118.5 ± 5.5	57.8 ± 4.1	64.5 ± 6.0
	AT	122.4 ± 5.3	64.4 ± 5.0	63.6 ± 5.6
	AA	139.3 ± 11.4	78.3 ± 15.8	57.4 ± 16.3
	del/T*	75.3	39.2	26.5
		51.2	29.2	160.6

* Gegevens van 2 personen met een deletie in één van beide allelen van de promotor regio

** Resultaten als gemiddelde ± standaarddeviatie

Wel behoeven deze resultaten bevestiging in een grotere groep van mensen met diabetes. Het DIOGENES project is een voortzetting van de studie naar oogcomplicaties, en van de samenwerking van collega Thera Links met de afdeling Revalidatiegeneeskunde op het gebied van neuropathie. DIOGENES is een centraal onderzoeksthema naar Genomics en Proteomics van Diabetische Complicaties en Atherosclerose, en wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met enthousiaste regionale internisten als Loek de Heide (Leeuwarden) en Henk Bilo (Zwolle). Binnen de universiteit wordt samengewerkt met dr. Stephan Bakker van de Algemene Interne Geneeskunde, dr. Gerrit van der Steege van het Genomics Centrum en de hoogleraren Roel Vonk en Rainer Bischoff van het Proteomics centrum.

Het zal bovendien uitermate interessant zijn om de gegevens van mensen met diabetes te vergelijken met de determinanten van atherosclerose in de algemene bevolking, zoals die gedurende de afgelopen jaren zijn verzameld binnen het PREVEND onderzoek in de algemene Groningse bevolking onder leiding van de hoogleraar Paul de Jong, en thans binnen de 'Complex Trait Analysis' worden uitgewerkt onder leiding van de hoogleraar Gerjan Navis. Hieruit kunnen conclusies worden getrokken hoe de pathogenese van atherosclerose verschilt tussen mensen met en zonder diabetes, en kan een betere uitspraak worden gedaan over de intrinsieke rol van hyperglycemie (verhoogde bloedglucoses).

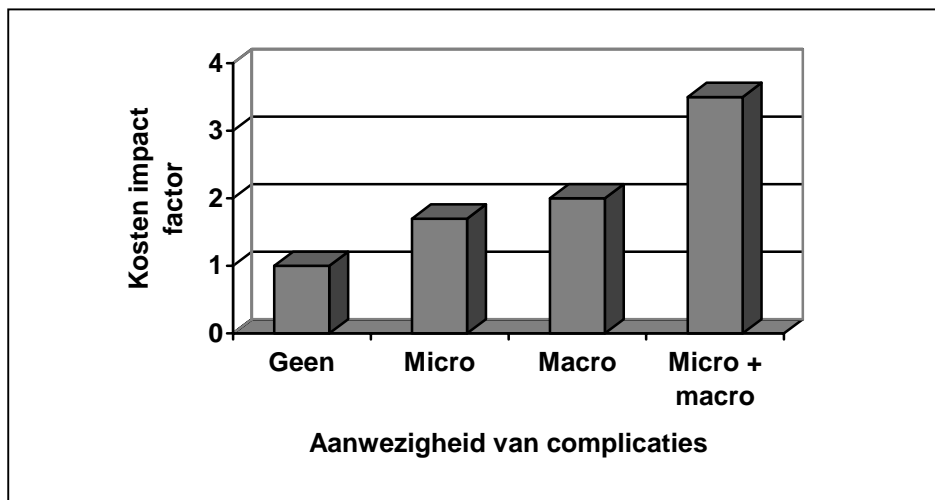
Diabetische complicaties kosten veel geld

In 1998 en 1999 is in een aantal Europese landen het CODE-2 onderzoek (Costs Of Diabetes in Europe Type 2) uitgevoerd. Primaire doel hiervan was het vaststellen en vergelijken van de kosten van diabeteszorg in diverse Europese landen. Daarnaast werd onderzocht wat de belangrijkste oorzaken van de kosten waren, wat de invloed was van micro- en macrovasculaire complicaties op de kosten en wat het perspectief voor mensen met diabetes was. Hiervoor werden aan zowel huisartsen als patiënten vragenlijsten

voorgelegd, waarop de patiëntgegevens, het gebruik van het zorgaanbod, de kwaliteit van leven en de beoordeling van de behandeling moesten worden aangegeven. In Nederland namen 29 huisartsen deel. De gemiddelde leeftijd van de 1371 geïnccludeerde patiënten met type 2 diabetes was 65 jaar.

Uit de huisartsenvragenlijst is gebleken dat in Nederland de totale jaarlijkse zorgkosten per patiënt € 1.851,- bedroegen (prijspeil 1998). De grootste kostenpost bleek de medicatie te zijn. Het aantal patiënten dat gedurende een periode van zes maanden in het ziekenhuis werd opgenomen, bedroeg 8,8%. De gemiddelde opnameduur was 11,9 dagen. Specificatie van de medicatiekosten toonde dat cardiovasculaire geneesmiddelen met € 164,- per gebruiker (per jaar) en gebruikt door 59% van de patiënten de hoogste kostenpost vormde, boven het gebruik van orale bloedglucoseverlagende medicatie (72% gebruikers, € 108,-). Zoals verwacht namen de zorgkosten per patiënt(categorie) toe met de leeftijd: de kosten voor patiënten ≥ 70 jaar waren ongeveer twee keer zo hoog als voor patiënten ≤ 50 jaar. Patiënten met zowel micro- als macrovasculaire complicaties hadden de hoogste zorgkosten; het optreden van macrovasculaire complicaties bracht grotere kosten met zich mee dan microvasculaire complicaties (figuur 4).

Deze resultaten suggereren dat het uitstellen of voorkomen van complicaties bij diabetes mellitus de zorgkosten zou kunnen verlagen en de kwaliteit van leven van de patiënt kan verbeteren. Echter, ook interventies zijn niet zonder kosten. De afgelopen 5 jaar zijn echter een aantal publicaties verschenen, die onomstotelijk vaststellen dat dergelijke interventies kosteneffectief zijn (26-29).



Figuur 4. Kosten van microvasculaire en macrovasculaire complicaties in de CODE-2 studie.

In het licht van de kosten voor diabeteszorg en diabetische complicaties heeft het idee voor een systeem van no-claimkorting analoog aan de motorrijtuigenverzekering recent de aandacht getrokken. Positieve reacties van de regeringspartijen en de zorgverzekeraars, zo leren de kranten ons. En het is natuurlijk fantastisch uitgedacht. Als je voorzichtig rijdt in het verkeer, goed uitkijkt, en je aan de regels houdt, moet het meestal wel lukken om schade aan je auto te vermijden. Een klein krasje kun je wegpoetsen. En de no-claim korting kan aardig oplopen. Als je voorzichtig door het leven gaat, goed uitkijkt, en je aan de regels houdt, moet het meestal wel lukken om schade aan je lichaam te

vermijden, zelfs in een stad als Groningen waar de fietsers om je oren vliegen. Lastiger wordt het als je een aangeboren aandoening hebt als een erfelijk verhoogd cholesterol. Het lastigst is het als je een ziekte krijgt als type 1 diabetes, reuma, multiple sclerose, de darmziekte van Crohn, of een andere chronische aandoening. Dat krasje in de lak van je gezondheid kun je niet zo maar wegpoetsen, of ongedaan maken. Eens type 1 diabetes, dan altijd insuline spuiten. Mensen met een chronische ziekte worden door dit voorgenomen 'beleid' dus meervoudig gestraft, enerzijds door een hogere ziektekostenpremie, en anderzijds door een zeer vervelende ziekte met alle gevolgen voor het leven, langdurig gebruik van medicijnen, die je meerdere malen per dag moet injecteren, een dieet volgen, late complicaties van de ziekte, problemen met het opbouwen van een carrière, met kinderen krijgen, met verzekeringen, arbeidsongeschiktheid etc. En nu doet de regering er nog een schepje bovenop; ook een korting van je ziektekostenpremie kun je vergeten. Men stelt dat "door dit systeem iedere individuele verzekerde een prikkel heeft om zorgvuldig met de zorgvoorzieningen om te gaan en daarbij het vooruitzicht dat een gezonde levensstijl het venster biedt op lagere verzekeringskosten". Het moge u, geachte toehoorders, duidelijk zijn dat dit hersenloos beleid is.

Causale therapie gericht tegen AGEs?

Klassiek is de behandeling van mensen met diabetes gericht op een drietal factoren, die alle moeten bijdragen aan een vermindering van complicaties, namelijk het normaliseren van de bloedglucose, normalisatie van de bloeddruk en verlaging van een verhoogd cholesterolgehalte. Helaas laten vele onderzoeken zien dat het behalen van deze 'targets' zeer moeizaam verloopt, en dat de meeste patiënten onvoldoende behandeld worden, alle gepubliceerde consensus bijeenkomsten en richtlijnen ten spijt. Hoe zit het met behandelingen die gericht zijn tegen AGEs?

Metformine

In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) is aangetoond dat goede metabole regulatie het ontstaan van met name microvasculaire complicaties kan afremmen. Er bleek geen verschil tussen sulfonyleurea, metformine, of insuline, waarbij deze therapieën overigens via een 'step-up' benadering werden toegepast. Bij patiënten met type 2 diabetes en overgewicht resulteerde behandeling met metformine, als aanvangstherapie, in een vermindering van hart- en vaatziekten en diabetesgerelateerde sterfte. Over het mechanisme hierachter is lang gespeculeerd, maar het is recent aangetoond dat metformine in staat is bepaalde 'intermediate' AGEs weg te vangen, waaronder methylglyoxal. Verondersteld wordt dat een deel van de gunstige cardiovasculaire effecten van dit middel hierop zijn gebaseerd (30).

Thiazolidines

Het is nog onduidelijk welke bijdrage de thiazolidines (TZDs) kunnen leveren aan de vermindering van (macrovasculaire) complicaties. TZDs zijn relatief nieuwe medicamenten voor de behandeling van type 2 diabetes, en zij hebben, naast hun effect op de glucose regulatie via vermindering van de insuline resistentie, gunstige effecten op de bloeddruk, het lipidspectrum, microalbuminurie, en waarschijnlijk ook direct op de vaatwand. Deze laatste effecten zijn intrigerend. TZDs kunnen de pulse-wave-velocity, een maat voor de

stijfheid van de grote lichaamsslagader, verlagen. Onderzoek in Japan heeft laten zien dat dit gunstige effect op de vaatwand ook wordt bereikt bij patiënten, bij wie deze medicijnen de bloedglucose spiegel *niet* verlagen (31). Van TZD's is aangetoond dat zij de vorming van zuurstofradicalen remmen. Dit zou suggereren dat deze middelen rechtstreeks interfereren in het proces van glycering of mogelijk ook in het metabolisme van glyceringsproducten in de vaatwand. We kijken zeer gespannen uit naar de resultaten van studies die thans lopen over de langetermijneffecten van TZD's op diabetische complicaties.

Anti-AGE-therapie

De ontwikkeling van medicamenten die causaal zouden moeten ingrijpen op AGE-vorming of afbraak is tot op heden moeizaam geweest. Er zijn een aantal manieren waarop in het proces van glycering kan worden ingegrepen:

1. door het wegvangen van glyceringstussenproducten, waardoor het proces van AGE-vorming geremd wordt
3. door het breken van reeds gevormde 'cross-linkende' AGEs
4. door gebruik van circulerende AGE-receptoren, die AGEs wegvangen, waardoor zij niet via de receptorweg worden geklaard.

Aminoguanidine is een laag-moleculaire stof, die in staat is een covalente binding aan te gaan met bepaalde Amadori producten en andere vroege glyceringsproducten, die daardoor niet in staat zijn om AGEs te vormen. Van aminoguanidine zijn een aantal farmacologische effecten aangetoond (tabel 5), merendeels in proefdierexperimenten en sommige in studies met mensen (32). Alhoewel een beperkt aantal lange termijn studies bekend is, voornamelijk als abstract gepubliceerd, is het middel nooit op de markt gebracht.

Tabel 5 - Effecten van aminoguanidine in proefdier en humane studies	
Ogen	afname microaneurysmata vermindering intercapillaire neerslag afname acellulaire capillairen daling bloedflow afname vaatpermeabiliteit
Nieren	afname AGE-stapeling basaalmembraan vermindering urine albumine excretie afname dikte basaalmembraan
Zenuwen	hogere geleidingssnelheid
Aorta	minder stapeling AGEs minder stapeling lipoproteïnen

Vitamine B1 (thiamine) en haar derivaat, S-benzoylthiaminemonofosfaat, benfotiamine, zijn mogelijke alternatieven in de behandeling van diabetische complicaties. In een studie bij diabetische ratten kon behandeling met thiamine en benfotiamine het ontstaan van albuminurie en proteïnurie vertragen (33). Beide stoffen verlaagden de serum concentraties van 'intermediate' AGEs als methylglyoxal en 3-deoxyglucosone, alsmede van CML en hydroimidazolone. Van beide laatste AGEs wordt verondersteld dat zij specifiek binden aan AGE-receptoren op glomerulaire endotheelcellen, pericyten en podocyten, waardoor zij het proces van mesangiale expansie en glomerulosclerose stimuleren. Benfotiamine, maar niet thiamine, was in staat om AGE-vorming in perifere zenuwen te verminderen (34). Kleinschalige studies met benfotiamine hebben een gunstig

effect beschreven op klachten en verschijnselen van diabetische neuropathie (35,36). Alhoewel iedere internist wel een aantal patiënten kent, bij wie toediening van hoge doseringen vitamine B klachten van neuropathie verminderde, zijn prospectieve studies bij mensen met diabetes absoluut noodzakelijk om het langetermijn effect van deze middelen vast te stellen.

De chemische stof ALT-711 (het stabiele 4,5-dimethylthiazoliumderivaat van het prototype N-phenacylthiazoliumbromide, PTB) is een katalytische breker van AGE-cross-links (37). Dit betekent dat het middel een glucose-cross-link verbreekt door hier eerst een chemische verbinding mee aan te gaan, waarna het in intacte vorm weer uit de reactie tevoorschijn komt, en in staat is een volgende crosslink te breken. Eerder onderzoek dat wij hebben uitgevoerd tesamen met en in het laboratorium van dr. Bernard Lévy in Paris, heeft aangetoond dat bij proefdieren met diabetes in korte tijd de elasticiteit van de bloedvaten verdwijnt door ophoping van AGEs in de vaatwand (38). Behandeling met ALT-711 kan deze toename van de vaatstijfheid weer normaliseren; de grotere bloedvaten worden weer soepel en elastisch (39). Vergelijkbare gunstige effecten werden gezien bij oude honden en apen met slechte hartfunctie en met verouderde bloedvaten (40,41). De eerste humane studies met ALT-711 tonen een daling van de systolische bloeddruk bij patiënten met systolische hypertensie, en een verbetering van de klinische situatie en afname van hypertrofie van de linker hartkamer bij patiënten met hartfalen (42). Het is nog te vroeg om te concluderen wat de effecten bij mensen met diabetes op de lange termijn zullen zijn, maar het lijkt er op dat het eerste medicijn dat oorzakelijk ingrijpt op het ontstaan van complicaties in aantocht is.

Voor medische onderzoekers is het fantastisch om -naast specifiek pathofysiologisch onderzoek- aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen te kunnen bijdragen. In deze rol heeft mijn afdeling zowel kunnen bijdragen aan de eerste studies naar het effect van dit medicijn ALT-711 bij diabetische proefdieren als aan de eerste studies bij gezonde vrijwilligers, die hier in Nederland is uitgevoerd in samenwerking met mijn Amerikaanse collegae Jean-Paul Wuerth en Tony Cerami. Zoals u weet is de ontwikkeling van een nieuw medicijn een lange en kostbare weg. Klinisch onderzoek wordt steeds ingewikkelder, en ik wil mensen met diabetes oproepen om vooral toch aan klinische studies deel te nemen, om te trachten zo gezamenlijk de behandeling van complicaties vele stappen verder te brengen.

Voor ons als endocrinologen spelen hier geen commerciële motieven, maar vooral de wens om aan de basis te staan van medische vooruitgang en betere behandelingen voor onze patiënten. Zo verrichtten wij de eerste studie in de wereld met repaglinide bij type 2 diabetes (43), en één van de eerste vergelijkende studies met een nieuwe cholesterolverlager (44), namen wij deel aan vroege studies naar de effecten van nieuwe langwerkende insuline als insuline glargine en de effecten van een remmer van proteïn kinase C op diabetische retinopathie. Nieuwe studies naar o.a. een GLP1-analoog staan op stapel. Juist in de studies waarbij een nieuw medicijn bij mensen met diabetes of een andere aandoening worden bestudeerd, de zogenaamde Fase 2 studies, speelt een nauwe samenwerking tussen een universitaire kliniek en de farmaceutische industrie een grote rol. Datzelfde geldt ook voor de continue monitoring van de effecten van medicijnen, nadat zij op de markt zijn gekomen. Het voorbeeld van de TZD's is al gegeven, en gegevens over het effect van deze middelen bij grotere groepen patiënten buiten de setting van de klinische studie zijn hard nodig. Dergelijke studies heten 'Post Authorisatie Studies'. Zij staan ten onrechte in een kwaad daglicht omdat ze vaak verward worden met de

verwerpelijke 'seeding trials'. Recent zijn een aantal criteria opgesteld, waaraan goede PAS dienen te voldoen (45).

De eerste publicatie van de vasculaire effecten van behandeling met het extracellulaire gedeelte van de AGE-receptor (sRAGE) bij muizen met diabetes en atherosclerose was spectaculair (46). Dagelijkse injectie met sRAGE kon het proces van atherosclerose sterk afremmen. Daarna is het echter stil geworden rond deze ontwikkeling. Tot proefnemingen bij mensen is het voor zover bekend nog niet gekomen.

Diabeteszorg in Nederland

Zorgstandaard Nederlandse Diabetes Federatie

Graag wil ik met u ook nog een aantal belangrijke aspecten van de zorg voor mensen met diabetes bespreken. In de Zorgstandaard van de Nederlandse Diabetes Federatie (<http://www.diabetesfederatie.nl>) wordt beschreven welke onderdelen van zorg noodzakelijk zijn om diabetes te voorkómen, tijdig op te sporen en juist te behandelen. De inhoudelijke uitgangspunten worden gevormd door de NDF/CBO richtlijnen en de adviezen voor goede diabeteszorg. Dit zijn richtlijnen die grotendeels op basis van 'evidence based medicine' zijn vastgesteld. Daar waar nog niet voldoende evidence voor handen is, is door het veld op basis van ervaring een richtlijn geformuleerd. De reeds besproken multifactoriële behandeling is al jaren in richtlijnen en standaarden vastgelegd. Toch behaalt tenminste tweederde van de Nederlandse patiënten de vastgestelde behandeldoelen niet. Een belangrijke belemmering voor preventie van complicaties is onvoldoende registratie van de aandoening en de belangrijkste risicofactoren. Op ICT-gebied loopt de diabeteszorg hopeloos achter. Goede praktijkautomatisering kan behulpzaam zijn de richtlijnen adequaat te implementeren, alsmede 'hoogrisico' patiënten gericht op te sporen en intensiever medisch en psychosociaal te begeleiden.

Transmurale zorg

In de buurt van de Sint Pietersberg, preciezer de regio Maastricht en Heuvelland, is onder leiding van de hoogleraar Spreeuwenberg en ondergetekende sinds 1996 uitvoering gegeven aan twee 'shared care' projecten op gebied van transmurale zorg. De kiem hiervoor was enkele jaren tevoren al gelegd door de hoogleraar Endocrinologie Arie Nieuwenhuijzen Kruseman. Het doel was om zoveel mogelijk binnen het voorhanden zijnde budget de kwaliteit van de diabeteszorg te verbeteren, en samenwerkingsstructuren op te zetten om het groeiende aantal diabetes patiënten optimale zorg te kunnen bieden. Dit werd enerzijds gedaan door gezamenlijke spreekuren van huisarts en internist in de huisartspraktijk, hetgeen de kwaliteit van de zorg door de huisarts sterk verbetert. Anderzijds behandelden transmuraal-werkende diabetesverpleegkundigen zelfstandig stabiele patiënten die vanuit onze polikliniek terug werden verwezen naar de huisartspraktijk. De evaluaties van beide modellen door de onderzoeker Bert Vrijhoef gaven zeer positieve resultaten (47,48). Inmiddels zijn beide modellen in één 'disease management' model breed geïmplementeerd, hetgeen zijn vervolg heeft gekregen in het stichten van één locatie voor diabeteszorg.

Vlakbij Pieterburen, hier in het Academisch Ziekenhuis te Groningen is een aantal jaren geleden een vergelijkbaar project gestart, waarin de zorg voor mensen met diabetes

afhankelijk van complexiteit en co-morbiditeit werd toegewezen aan de arts of aan de diabetesverpleegkundige. In dit project is voornamelijk uitgegaan dat de zorg door de diabetesverpleegkundige binnen de muren van het ziekenhuis wordt gegeven. Ook hier laten de resultaten zien dat de routine begeleiding voor stabiele patiënten verantwoord kan worden uitgevoerd door een ervaren diabetesverpleegkundige, met de internist als vraagbaak op de achtergrond. Taakdelegatie van de arts naar de diabetesverpleegkundige is een belangrijk aspect van de moderne diabeteszorg, mede uit het oogpunt van de grote toename van het aantal diabetespatiënten. Het stichten van één locatie voor diabeteszorg in Groningen staat hoog op mijn verlanglijstje.

Optimale regionale diabeteszorg heeft een aantal kenmerken:

- * een integrale aanpak van de diabeteszorg voor de gehele regio
- * gezamenlijke verantwoordelijkheid voor de zorg van een kernteam bestaande uit internist, diabetesverpleegkundige en huisarts
- * expliciete toewijzing van de primaire verantwoordelijkheid voor een concrete patiënt aan de internist, huisarts (en praktijkverpleegkundige / doktersassistente) of diabetesverpleegkundige
- * participatie van patiënten en patiëntenvertegenwoordigers
- * centrale aansturing en bewaking van de kwaliteit met benchmarking van de resultaten
- * transparantie van de resultaten

Het moge duidelijk zijn dat de taakdelegatie van de arts naar de diabetesverpleegkundige een belangrijk aspect is van de moderne diabeteszorg, mede uit het oogpunt van de grote toename van het aantal diabetespatiënten.

De grootste kwetsbaarheid is gelegen in de continuering van de financiering van de projecten na de initiële fase. Té vaak zijn uitstekende projecten vooral op gang gekomen door financiering van zijde van de farmaceutische industrie, en té vaak zijn zij weer gestrand omdat regionale partijen als zorgverzekeraars niet bereid waren om continuering financieel te waarborgen.

Op vergelijkbare wijze als in Maastricht, Groningen en ook Zwolle zijn in Nederland meerdere regionale transmurale projecten op gang gekomen, doch de invulling verschilt per regio. Het is gezien deze positieve ontwikkelingen in de richting van *'optimale integrale zorg op de beste plaats voor de laagste kosten'* verbazingwekkend dat in het meest recente nummer van Medisch Contact de aloude territoriumstrijd van huisartsenzijde weer wordt aangewakkerd. Zonder blikken of blozen schrijft de auteur van dit stuk dat transmurale samenwerking niet transparant is, en dat niet voor niets ziekenhuizen weer grote diabetespoli's starten (49). Dat projecten als MATADOR en ons Groningse project juist het tegenovergestelde beogen, moge u, geachte toehoorders, inmiddels duidelijk zijn.

Verbeterpunten binnen de diabeteszorg zijn er legio. Pijman en medewerkers rapporteerden recent de bevindingen van 6500 patiënten, die werden behandeld in huisartspraktijken. 43% van de patiënten had een te hoog HbA_{1c}, 64% een bloeddruk hoger dan 150/85mmHg, 58% een te hoog cholesterol gehalte; van 43% was de laatste oogcontrole langer dan een jaar geleden (50). Dat zijn matige resultaten. Het betreft hier praktijken met zeer gemotiveerde huisartsen, die een aanvang namen met verdere verbetering van de implementatie van diabeteszorg middels een specifiek computerprogramma. Overigens betreft het hier de door de huisarts zelf behandelde patiënten. Gecompliceerder patiënten waren allang naar het ziekenhuis verwezen. In een studie in Noord Nederland bleek van 27% van de patiënten langer dan een jaar de bloeddruk niet te zijn gemeten, en slechts 24% had een bloeddruk lager dan 140/90 mmHg,

een internationaal erkende maar niet al te scherpe streefwaarde (51). Nauwgezettere metingen en betere resultaten werden bereikt door vrouwelijke huisartsen, en door huisartsen met minder dan 10 jaar ervaring. Niet voor niets riep recent de Diabetesvereniging Nederland alle mensen met diabetes op om met hun behandelaar te overleggen over het gebruiken van cholesterolverlagers, omdat onderzoek overduidelijk heeft aangetoond dat daarmee grote gezondheidswinst te behalen valt.

De gemiddelde patiënt met diabetes behoeft om de in de Zorgstandaard beschreven (bloeddruk)doelen te halen een uitgebreide medicatie. Therapietrouw is een belangrijk sleutelwoord, maar een begrip dat in de spreekkamer van de arts helaas nog te vaak onbelicht blijft. Vanuit dit oogpunt is het eigenlijk merkwaardig om te constateren dat behandeling van patiënten met type 2 diabetes, die uitgebreide educatie en ingewikkelde medicamenteuze therapie behoeven, ook in het artikel in Medisch Contact tot het exclusieve domein van de hiertoe nauwelijks uitgeruste huisarts wordt gerekend. Aangezien de perceptie van een patiënt over zijn diabetes in de eerste jaren van de aandoening gevormd wordt, dient effectieve educatie en bewustwording centraal te staan vanaf het moment van diagnose. Samenwerking tussen 1^e en 2^e lijn op dit gebied is essentieel. Het afdoen van type 2 diabetes als ‘een beetje suiker’ en de bij vele huisartsen aanwezige angst voor medicalisering van de (diabetes)zorg is gezien de aanzienlijke complicaties die een diabeet bedreigen onterecht. De Heerlense huisarts de Wit gaf op 17 juni in het blad MedNet wat tegengas: *“Het aantal amputaties van tenen en voeten is de laatste tijd enorm toegenomen. In mijn praktijk heb ik nu elke maand een amputatie, voorheen was dat eens in de twee jaar! Uit onze ervaringen weten we dat er alleen maar meer diabetesen aan zitten te komen. Daar zijn onze praktijken helemaal niet voor uitgerust!”* Het afdoen van type 2 diabetes als ‘een beetje suiker’ en de bij vele huisartsen aanwezige angst voor medicalisering van de (diabetes)zorg is gezien de aanzienlijke complicaties die iemand met diabetes bedreigen onterecht. Samenwerking tussen 1^e en 2^e lijn op dit gebied is essentieel. Mijn belangrijkste conclusie aangaande het artikel in Medisch Contact is dan ook dat slechte feitenkennis en onvoldoende bekendheid met de medische literatuur niet leiden tot optimale meningsvorming.

Regionale kenniscentra

We moeten echter leren van het verleden; territoriumdrift is per slot van rekening contraproductief. Om de diabeteszorg blijvend en structureel te verbeteren zou ik willen pleiten voor het instellen van een tiental regionale (al dan niet academische) kenniscentra, waar hoogwaardige geïntegreerde diabeteszorg plaats vindt. Deze ‘best practices’ zullen sturend zijn in de implementatie van regionale samenwerkingsverbanden op basis van de beschikbare ervaringen, en daarbij ondersteuning bieden aan en scholing verzorgen van 1e en 2e lijns hulpverleners. Deze ‘best practices’ moeten een spiegel van de geïntegreerde diabeteszorg zijn, en huisartsen, medisch specialisten, diabetesverpleegkundigen, diëtisten, en psychologen dienen hierin te participeren, maar ook de ‘ervaringsdeskundigen’: mensen met diabetes. Daardoor kunnen deze centra ook een voortrekkersrol te vervullen in vraaggestuurde patiënteneducatie en -revalidatie, en tevens wetenschappelijk onderzoek te doen naar de meest effectieve behandeling van diabetes en diabetische complicaties. Regionale aansturing is de meest effectieve manier om de zorg te verbeteren en adequate afstemming te bereiken. Huisartsen, diabetesverpleegkundigen en praktijkondersteuners kunnen als het ware de kunst afkijken in het regionale

kenniscentrum. Het centrum fungeert als vraagbaak, en is verwijscentrum voor patiënten met complexe problematiek. Door deze centra slim over Nederland te verdelen kan een optimale invulling worden behaald. In Groningen zijn wij daar binnen onze beide locaties, hier in de stad aan het Hanzeplein en in Haren in de locatie Beatrixoord, klaar voor.

Met de scholing aan 1e en 2e lijns hulpverleners hebben wij in Groningen al een begin gemaakt door het ontwikkelen van e-learning programma's: leren in de eigen omgeving met gebruik maken van alle audiovisuele mogelijkheden die de hedendaagse automatisering ons biedt. Een basisprogramma voor verpleegkundigen is reeds in gebruik, toegepaste modules over specifieke aspecten van diabetes zoals hypertensie en hyperlipidemie zijn in voorbereiding. E-learning staat overigens niet volledig gelijk aan leren met behulp van de computer. Voor een optimaal leereffect zijn gezamenlijke oefen- en discussiebijeenkomsten essentieel. Een verpleegkundige of arts kan nooit goed leren hoe de bloedglucose met een metertje te kunnen bepalen zonder 'hands-on' ervaring.

Opstellen van een Zorgstandaard is weliswaar mooi, maar het is nog niet duidelijk hoe de kosten verbonden aan de implementatie ervan zullen worden vergoed, en hoe behandelteams verder kunnen worden *gefaciliteerd* om de Zorgstandaard daadwerkelijk door te voeren. Het moge duidelijk zijn dat eigenlijk overheid en zorgverzekeraars in deze de handschoen moeten opnemen. Zij moeten de implementatie financieel mogelijk maken. Immers, de gezondheid van hun verzekerden is hiermee gebaat. Sommige verzekeraars zoals AGIS lopen hierin voorop. Anderen lopen niet eens achteraan, zij kijken de andere kant op.

Mijn ervaringen in Noord Nederland in die richting zijn niet bemoedigend. Al meerdere jaren wordt in de locatie Beatrixoord van het AZG een multidisciplinair intensief educatie programma aangeboden aan diabetespatiënten met regulatie- of acceptatieproblematiek. De zeer gunstige resultaten hiervan zijn reeds in internationale tijdschriften gepubliceerd en verschijnen binnenkort in het proefschrift van Joost Keers, psycholoog (52). Uit zijn evaluaties bleek dat de deelnemende patiënten door het programma een sterke verbetering van de metabole regulatie bereikten, én van de kwaliteit van hun leven. Bovendien maakten de betreffende patiënten in de eerste jaren na deelname aan dit programma veel minder kosten voor polikliniekbezoek of behandeling dan een vergelijkbare groep poliklinisch behandelde patiënten, die niet aan het programma hebben deelgenomen. Toch is dit programma nog niet volmaakt, en dit was de reden om een aanvraag voor financiering van zorgvernieuwing in te dienen, met als doel de uitbreiding van het bestaande programma met specifieke modules, die gericht zijn op de zorgvraag van de individuele patiënt. Dat zijn met name problemen met overgewicht, voetproblemen, en hypoglycemie-unawareness, het onvermogen van patiënten om lage bloedglucoses goed te voelen aankomen. Aangezien de 'onderhandelaar' van de regionale zorgverzekeraar geen 'fan' bleek te zijn van diabetesrevalidatie, is de aanvraag zonder argumentatie afgewezen. Op zich is deze afwijzing teleurstellend, maar uit oogpunt van zorg en macro-economisch budget is dit ook wel interessant. Blijkbaar kan de zorgverzekeraar, als 'dirigent' van de zorg zoals het ministerie van VWS ons vaak wil doen geloven, het zich veroorloven om kosteneffectieve programma's met aanzienlijke gezondheidswinst voor de individuele patiënt te negeren. Toch gaan wij verder, en ik dank de hardwerkende Diabetesverpleegkundigen in het AZG, aangestuurd door de internisten Michiel Kerstens en Jan ter Maaten, en het Diabetesteam in de Revalidatiekliniek Beatrixoord onder leiding van Rita Wesselius voor hun voortdurende inzet. Het eerste poliklinische spreekuur voor diabetespatiënten in Beatrixoord is inmiddels van start gegaan!

Automatisering, benchmarking en prestatie indicatoren

In de Zorgstandaard wordt ook ingegaan op de bewaking van de kwaliteit van zorg. Wanneer men aan een willekeurige huisarts of specialist vraagt voor hoeveel mensen met diabetes hij de controle verricht, en hoe het met hun complicaties gesteld is, dan blijft deze het antwoord meestal schuldig. Benchmarking, het in getal beoordelen van de kwaliteit van de diabetesbegeleiding, geschiedt helaas mondjesmaat. De automatiseringsgraad van de diabeteswereld is bedroevend. Dit heeft misschien te maken met het feit dat ook de ziekenhuisautomatisering weinig voortgang kent: grote automatiseerders bouwen gemakkelijker een financieel programma dan een elektronisch patiëntendossier (EPD). Dit heeft ongetwijfeld ook te maken met het feit dat het heel moeilijk is om informatie verkregen uit anamnese en lichamelijk onderzoek systematisch, reproduceerbaar en vooral eenduidig te registreren.

Nieuw dit jaar is het initiatief van de Inspectie voor de Gezondheidszorg om prestatie-indicatoren op te zetten, indicatoren die de kwaliteit van de zorg inzichtelijk moeten maken. Op dit moment worden voor de diabeteszorg drie van zulke indicatoren gebruikt. De deelnemende ziekenhuizen dienen in hun kwaliteitsjaarverslag of op hun website aan te geven hoe het met deze indicatoren gesteld is. Twee daarvan wil ik met u bespreken.

De eerste indicator betreft het gemiddelde HbA_{1c}, een maat voor de diabetesregulatie. De Inspectie verzoekt de gemiddelde HbA_{1c} waarde te geven van patiënten met diabetes voor de periode van 1 januari tot en met 31 december 2003, indien mogelijk separaat voor diabetes type 1 en type 2. In mijn ogen is het feit of het HbA_{1c} gehalte wordt gemeten een maat voor het 'proces', dat wil zeggen 'wordt deze meting voldoende vaak bij mensen met diabetes mellitus verricht, en wordt de uitslag gebruikt bij het aanpassen van de behandeling?' De uitslag van de HbA_{1c} bepaling geeft een indicatie, hoe goed een patiënt met diabetes is ingesteld. Zojuist heb ik al betoogd dat het HbA_{1c} geen gouden maat is voor de diabetesregulatie, maximaal een 'zilveren'. Het is apert onjuist om te veronderstellen dat het gemiddelde HbA_{1c} in een huisarts- of specialistenpraktijk iets zegt over de kwaliteit van de geboden zorg. De resultaten die bereikt worden door een diabetesteam zijn afhankelijk van de medisch-inhoudelijke kwaliteit van die hulpverleners, hun wijze van werken met patiënten, niveau van empathie, etc., maar zijn bovenal afhankelijk van de patiënten die zij krijgen verwezen, en die zij weer terugverwijzen naar de huisarts. Een internist zoals in onze praktijk in het AZG, die moeilijke patiënten met uitgebreide co-morbiditeit en slechte regulatie krijgt verwezen en de eenvoudiger tabletgereguleerde patiënten terugverwijst, zal altijd een gemiddeld hoger HbA_{1c} in zijn praktijk scoren dan de huisarts, die patiënten met onvoldoende regulatie conform de NHG-standaard prompt doorverwijst. De patiënten met complicaties zijn vooral de 'snelle glyceerders', en deze mensen zullen dus met name in de 2^e lijn gezien worden. Kortom, het gemiddelde HbA_{1c} is als prestatie-indicator nietszeggend, en toch zijn vele mensen, dokters en administrateurs, in de weer geweest om in hun ziekenhuis voor alle diabetespatiënten het gemiddelde HbA_{1c} te berekenen. Dit soort activiteiten valt bij mij in de categorie 'werkeloosheidsbestrijding'.

De tweede vraag behelst het percentage van de bij de internist bekende patiënten met diabetes, die in de periode van 1 januari tot en met 31 december 2003 bij de oogarts een fundusscopie of fundusfotografie hebben ondergaan. Op zich is dit écht een vraag die het zorgproces weerspiegelt. Het is in principe de hoofdbehandelaar, die er op moet toezien dat zijn patiënten adequate oogheelkundige controle ontvangen. Alleen, de plaats

waar die controles plaats vinden kan sterk verschillen. Sommige patiënten komen bij de oogarts in het ziekenhuis, andere worden gecontroleerd door een vrijgevestigd oogarts, en weer anderen in een speciale oogkliniek. De enige wijze waarop een arts dit kan nagaan is de gegevens van alle individuele patiënten met de hand nalopen, want -weet u het nog- onze automatiseringsgraad is abominabel. Op deze vraag over oogcontroles zal het antwoord in de regel 'veel' zijn. Er zijn echter ziekenhuizen die 100% scoren. Alle patiënten van de internist zijn in dat ene jaar bij de oogarts geweest. Als u even doordenkt over begrippen als patiëntenlogistiek en wachttijden, dan zult u zich realiseren dat een score van 100% statistisch gezien onmogelijk is.

Toch hebben prestatie-indicatoren hun nut, vooral voor het vastleggen van het zorgproces. Het is goed mogelijk om op basis van de huidige standaarden en richtlijnen voor diabeteszorg een minimum set van mogelijke proces- en uitkomstindicatoren te definiëren, die nodig zijn voor de basale beantwoording van de vragen naar de kwaliteit van de zorg (tabel 6). Dit betreft aspecten die zijn gericht op de controle en medicamenteuze behandeling van cardiovasculaire risicofactoren, lichaamsgewicht, roken, voet- en oogcontroles. Hierdoor kan een volledig beeld van de totale diabeteszorg worden verkregen. Aanvullende gegevens over bestaande co-morbiditeit of complicaties zijn uit epidemiologisch oogpunt dringend gewenst.

Door te werken met benchmark informatie kunnen belangrijke vragen worden beantwoord. Enkele voorbeelden:

- * Wordt iedereen volgens de modernste inzichten behandeld?
- * Krijgen de patiënten met microalbuminurie een ACE-remmer? Zo nee, waarom niet?
- * Wie zijn de mensen met een te hoog HbA_{1c}, wat is de reden, en wat kunnen we hieraan verbeteren?
- * Welke mensen met neuropathie hebben extra voetvoorlichting nodig om ulcera te voorkomen?

Tabel 6 - Minimumset van proces- en uitkomstindicatoren

	Procesindicatoren	Uitkomstindicatoren
Controle	% met bloeddruk waarde in ltste jaar % met HbA _{1c} meetwaarde in ltste jaar % met cholesterol meetwaarde in ltste jaar % met albuminurie meetwaarde in ltste jaar % met kreatinine meetwaarde in ltste jaar	% met RR >140/85 mmHg % met HbA _{1c} >8,5% % met TC >5,0 mmol/l % met MA >20mg/l % met kreatinine >120 µmol/l
Behandeling	% met antihypertensiva % met bloedglucose-regulerende middelen % met cholesterolverlagers % op ACE-remmers % op aspirine	
Morbiditeit		Ziekenhuisopnames voor nierfalen, hartziekten, cerebraal vaatlijden, perifere vaatlijden, amputaties, oogcomplicaties
Mortaliteit		Totale sterfte Diabetes gerelateerde sterfte

Bron: dr. P. Denig, Klin Farmacologie, FMW

Uit deze vragen moge u duidelijk worden dat de informatie die op deze wijze verkregen wordt niet interpreteerbaar is zonder verdere analyse. Als een arts op de vraag: “Krijgen uw patiënten met microalbuminurie een ACE-remmer?” geen 100% scoort, is dat op zich geen slecht resultaat. De uitslag wordt door diverse factoren beïnvloed, bijvoorbeeld doordat mensen wel een ACE-remmer hebben gebruikt, maar hier bijwerkingen van hadden, of doordat sommige patiënten nog maar ‘een klein beetje’ microalbuminurie hebben. Kortom, benchmarking moet ons helpen om tot optimale individuele diabeteszorg te komen, het is een ‘tool’, geen doel!

Binnen het GIANTT (Groninger Initiative to evaluate Niddm Transmural Treatment) initiatief wordt aan de benchmarking en verbetering van de kwaliteit van zorg alle aandacht gegeven. GIANTT verbindt alle zorgverleners in Groningen en omgeving, uit 1^e, 2^e en 3^e lijn. In het project nemen de collegae endocrinologen van het Martini ziekenhuis en het AZG, en het Huisartsenlab / Lab Noord en de Groningse huisartsen deel. Het geheel wordt mede aangestuurd door collegae van de vakgroep Klinische Farmacologie, waarvan ik met name de hoogleraren Dick de Zeeuw en Floor Haaijer alsmede Petra Denig wil noemen.

Er zijn nog veel belemmeringen voor goede diabeteszorg, welke ik heb opgesomd in tabel 7. Dit is zeker niet een uitputtende opsomming, maar wel een zorgwekkende. Voor een deel moeten we als hulpverleners ook de hand in eigen boezem steken. Er zal nog heel wat water door de Hunze en Aa stromen voordat al deze belemmeringen uit de weg zijn geruimd. Consumenten- en patiëntenorganisaties spelen hierbij een belangrijke rol, en ik ben blij dat recent ook de Consumentenbond vraagtekens heeft gezet bij de juistheid van de beweringen dat er zo veel verkeerd zorggebruik zou zijn.

Tabel 7. Belemmeringen in de diabeteszorg

1. Medici en hulpverleners
 - nog te vaak onvoldoende inzet of enthousiasme
 - territoriumdenken
 - ICT is een ramp
2. Zorgverzekeraars
 - moeizame uitoefening van de ‘regie-rol’
 - gebrek aan visie
 - meer oog voor geld dan voor kwaliteit
3. Overheid
 - desastreuze maatregelen, zoals de voorgestelde ‘no-claim korting’
 - misconcept van ‘verkeerd zorggebruik’ (Consumentenbond 2004)

De Nederlandse Diabetes Federatie werkt al jaren aan verdere verbeteringen van de diabeteszorg. Dat is hard nodig, omdat de Nederlandse gezondheidszorg hard op weg is uit de top 20 van beste zorgstelsels te verdwijnen. Ik denk dat het tijd wordt om de krachten verder te bundelen in één Interuniversitair Diabetes Instituut Nederland (IDIN), naar analoog van een vergelijkbaar instituut binnen de cardiologische wereld. Dit IDIN zou een aantal taken kunnen uitvoeren en coördineren, te weten:

1. het verenigen van de regionale expertisecentra in één instituut
2. logistieke ondersteuning van de ontwikkeling van regionale transmurale initiatieven en samenwerkingen

3. uitvoering van supraregionale 'benchmarking' en geven van spiegelinformatie over diabeteszorg
 4. ontwikkelen van programmatuur en landelijke ICT infrastructuur ('Sugarnet')
 5. beoordelen van educatie- en revalidatieprogramma's, visitatie en evaluatie
 6. stimuleren van gezamenlijk wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld het 'Prediabetes' initiatief van het Diabetesfonds
 7. inrichten van een centrale 'registry' van bijzondere aandoeningen (MODY) en complicaties
 8. in stand houden van lange termijn cohortonderzoeken
- Er is al vaker gesproken over een Deltaplan voor de diabeteszorg, en een dergelijk instituut kan bij uitstek dergelijke plannen coördineren. Omdat het Diabetes Fonds Nederland en de Nederlandse Diabetes Federatie al in Amersfoort gevestigd zijn, ligt het voor de hand ook daar dit Instituut te situeren.

De toekomst is zorgwekkend

Wat betreft diabetes mellitus is de toekomst verre van rooskleurig. Het aantal mensen met diabetes neemt over de gehele wereld toe; we kunnen gerust spreken van een pandemie. Factoren die hieraan ten grondslag liggen zijn, naast erfelijke factoren, de veranderingen in leefstijl: toename van overgewicht en consumptie van junk food, afname van lichaamsbeweging; kortom, ongezond gedrag. Door deze veranderde leefstijl wordt de leeftijd waarop tegenwoordig type 2 diabetes ontstaat steeds lager. Mijn collega Henk-Jan Aanstoot, kinderarts in het IJsselland ziekenhuis in Capelle a.d. IJssel, ziet steeds vaker tieners met type 2 diabetes. Hieruit begrijpt u direct dat de titel 'ouderdomsdiabetes', die ik in het begin van deze voordracht nog gememoreerd heb, voor deze vorm van suikerziekte volledig achterhaald is. Binnen tien jaar zullen bijna een miljoen Nederlanders diabetes hebben, en dit is vooral type 2 diabetes. Velen van hen zullen vroegtijdig te kampen krijgen met de gevolgen van vaatcomplicaties. Dit betekent een steeds zwaardere zorglast voor medisch specialisten in de 2e en 3e lijns voorzieningen. Aan deze toegenomen incidentie van diabetes liggen ook maatregelen als afschaffen van schoolgymnastiek en van de subsidies voor sportverenigingen en het ongelimiteerd verstrekken van vestigingsvergunningen voor fast-food ketens mede ten grondslag. Door de pandemie van diabetes zullen bij ongewijzigd beleid de kosten voor de behandeling van diabetes, maar vooral van de complicaties, gigantisch toenemen.

Helaas zijn over het ontstaan van diabetes en de pathofysiologie van complicaties nog veel zaken onbekend. Het is te eenvoudig om te stellen dat door aanpassing van onze leefstijl diabetes kan worden uitgebannen. Dit is één van de redenen waarom volgend jaar in Noord Nederland een groot bevolkingsonderzoek van start gaat, mede geïnitieerd door de Raad van Bestuur van het AZG en het bestuur van de Faculteit Medische Wetenschappen, en enthousiast ondersteund door het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen. In dit cohort onderzoek zullen tenminste 165.000 Noord Nederlanders gedurende de komende 30 jaar worden gevolgd. Met behulp van moderne technieken als 'genomics' en 'proteomics' zullen belangrijke vragen worden beantwoord over het ontstaan en vroeg detecteren van multifactoriële welvaartsziekten. Vanzelfsprekend zullen aandoeningen als overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten belangrijke speerpunten zijn. Doel van het initiatief is onder meer het in kaart brengen van gen-omgevingsinteracties in het ontstaan van diabetes en diabetische complicaties. Nieuwe

kennis zal leiden tot betere en vroegere detectie van diabetes en het ontwerpen van effectieve preventiestrategieën. Het cohort onderzoek zal overigens informatie verzamelen over veel meer aandoeningen als astma en COPD, overgewicht bij kinderen, reumatische ziekten en psychiatrische aandoeningen. Vele afdelingen en vakgroepen zullen gaan participeren, en het cohort zal een centrale plaats innemen in het wetenschappelijk onderzoek van onze Faculteit. Ik ben dankbaar voor het vertrouwen van de Raad van Bestuur van AZG en FMW om aan dit initiatief mede leiding te mogen geven.

Conclusie

Ik kom aan het eind van deze voordracht, en wil enkele aspecten nog kort samenvatten. Daarbij is het goed om te vermelden dat diabeteszorg slechts één van de aspecten van onderzoek en patiëntenzorg van onze afdeling is. Het vakgebied van de Endocrinologie en Stofwisselingsziekten is een breed terrein, en geïnteresseerden verwijs ik voor nadere details over onze activiteiten naar onze website (<http://www.azg.info>).

Niet alleen binnen het onderzoek, maar ook binnen de patiëntenzorg is diabetes mellitus een aandoening waarbij een multidisciplinaire aanpak centraal staat. De internist-endocrinoloog als centrale spil in het zorgtraject kan hierbij niet zonder een intensieve samenwerking met meerdere disciplines waaronder -in willekeurige volgorde- de diabetesverpleegkundige, diëtist, psycholoog, oogarts, cardioloog, hartchirurg, neuroloog, revalidatie-arts, chirurg, kinderarts, gynaecoloog en nucleair geneeskundige. Binnen het AZG is deze samenwerking uitstekend geregeld, met eerbied voor elkaars expertise en vaardigheden, en strekt zich tevens uit over de andere endocrinologische aandoeningen zoals die van de schildklier, hypofyse en bijnier, de gonadale aandoeningen en stofwisselingsziekten als hyperlipidemie en metabole botziekten.

Wat de diabetes betreft: het aantal personen dat lijdt aan deze aandoening neemt snel toe. Het grote aantal van hen dat micro- of macrovasculaire complicaties ontwikkelt, vormt de komende jaren een aanzienlijke belasting voor onze gezondheidszorg, in tijd voor hulpverleners en in geld. Hierbij speelt ook een rol, dat mensen steeds jonger diabetes krijgen, en dus alle tijd hebben om die complicaties daadwerkelijk te ontwikkelen. Krachtige inspanningen zijn dan ook noodzakelijk om de ontwikkeling van complicaties te voorkomen, en de hiermee gepaard gaande invaliditeit, verlies van kwaliteit van leven, en vroege sterfte. Preventie van complicaties begint met de preventie van diabetes, en begint dus al in de jeugd!

In de pathofysiologie van diabetische complicaties speelt de vorming van AGEs een grote rol. AGEs worden gevormd onder invloed van hyperglycemie, maar ook specifieke voedingsbestanddelen en roken spelen een rol, terwijl genetische factoren, de functie van specifieke AGE-receptoren en de nierfunctie een rol spelen bij de verwijdering van AGEs uit het lichaam. Onze huidige aanbevelingen voor de behandeling van personen met diabetes zijn 'evidence-based'. In de UKPDS en andere interventiestudies is bewezen dat verbetering van de glycemische instelling én adequate controle van verhoogde bloeddruk en dyslipidemie het ontstaan en het voortschrijden van micro- en macrovasculaire complicaties uitstelt. Bovendien zijn deze interventies kosteneffectief.

We zijn er echter nog lang niet; enerzijds omdat de implementatie van richtlijnen in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende is. Anderzijds omdat 'causale' therapie, behandeling die specifiek gericht is op het onderliggende biochemische proces, nog in de kinderschoenen staat. Nieuwe technieken zoals 'genomics' en 'proteomics' zullen ons de

komende jaren gaan leren welke patiënt de meeste baat heeft bij welke interventie, en ik ben dankbaar voor het vertrouwen van de Raad van Bestuur van AZG en FMW om aan de Endocrinologie leiding te mogen geven.

Het is absoluut noodzakelijk om de diabeteszorg effectiever te structureren en om regionaal zonder territoriumconflicten tot optimale implementatie van de geaccepteerde behandelrichtlijnen te komen. Het instellen van regionale kenniscentra is hierin instrumenteel. De grote organisatorische herschikking die de zorg momenteel doormaakt betekent ook een uitdaging voor de medische opleiding. Veel meer dan gebruikelijk zullen basisartsen moeten worden opgeleid die oog hebben voor de andere aanpak welke voortkomt uit transmurale samenwerkingsverbanden en ketenzorg, en de toenemende rol van 'nurse practitioners'.

Tenslotte wil ik u, geachte toehoorders, danken voor uw aanwezigheid en uw geduld bij het aanhoren van deze oratie.

Ik heb gezegd.

Dankwoord

In mijn jeugd verslond ik boeken op een breed terrein, van de opgravingen in het oude Egypte onder leiding van Carter en Carnarvon, tot de uitvoerig beschreven belevenissen van een dierenarts in het circus Barnum & Bailey. Dit laatste boek heeft mij groot enthousiasme voor de diergeneeskunde bijgebracht. Het is anders gelopen, en uiteindelijk heb ik de studie Geneeskunde aangevangen in 1973. Graag wil ik terugkijkend naar die afgelopen 30 jaar een aantal mensen in het bijzonder noemen.

Ik dank de leden van het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen, de leden van het bestuur van de Faculteit Medische Wetenschappen en de leden van de Raad van Bestuur van het Academisch Ziekenhuis Groningen voor het in mij gestelde vertrouwen en het mandaat om de Endocrinologie, Stofwisselingsziekten en de Vasculaire Geneeskunde mede gestalte te geven. Het is een eer om betrokken te mogen zijn bij een zo fraai project als het komende grote Cohort onderzoek in Noord Nederland.

Rotterdam

In 1975 aan het eind van het derde studiejaar in Rotterdam kwam ik via een stage bij de cardioloog Joor Verhey terecht in de afdeling Experimentele Cardiologie van Piet Verdouw. Hier ben ik verder enthousiast geworden voor het wetenschappelijk onderzoek, en Piet beschouw ik als mijn eerste 'mentor', degene die mij ook wetenschappelijk Engels heeft leren schrijven. Eerste gezamenlijk onderzoek vond nog tijdens mijn medische studie plaats in de Coronary Care Unit van het Thoraxcentrum naar hemodynamische metingen na het acute myocardinfarct. Dit onderzoek leidde tot kwantitatieve inschatting van het risico van overlijden van infarctpatiënten middels specifieke prognostische indices, de PIWOLF en de PIVERD. Na afronding van mijn studie heb ik in 1982 een vol jaar in zijn afdeling mogen doorbrengen. Alhoewel het bijna 25 jaar geleden is, denk ik met een warm gevoel terug aan deze fantastische periode in een dynamische afdeling.

Tijdens mijn studie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam ben ik een aantal jaren lid geweest van de onderwijscommissie. Het was daar dat ik mijn latere opleider wijlen de hoogleraar Jan Birkenhäger voor het eerst heb ontmoet, en onder de indruk was van zijn kennis, inzicht en eruditie. De opleiding tot internist heb ik genoten in de afdeling Inwendige Geneeskunde III van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - 'Dijkzigt', onder de bezielende leiding van de Birkenhäger en de hoogleraren Jorg Hennemann en Steven Lamberts.

Maastricht

Op 1 januari 1988 startte mijn Maastrichtse periode, in nauwe samenwerking met de hoogleraar Arie Nieuwenhuijzen Kruseman, die mij naar het zuiden heeft gehaald. Arie was bij uitstek in staat om medewerkers naar een zelfstandig carrièretraject te begeleiden, en hen de vrije hand te geven in wetenschap en onderwijs. Ondanks zijn voorliefde voor management en de organisatie bleef hij nauw betrokken bij de wetenschap, en behalve als mijn promotor (samen met Jan Birkenhäger) was hij ook als promotor betrokken bij het dierexperimenteel onderzoek van mijn eerste 'eigen' onderzoekers Maya Huijberts en Bart-Jeroen Heesen. Mijn dank gaat ook uit naar de andere collega's in Maastricht, met name naar mijn jarenlange kamergenoot en operatiefhebber Jean-Pierre Sels, en Nicolaas Schaper, en de internisten die -mede door mij- in Maastricht zijn opgeleid: René Wouters,

Rob Gonera, Frank Huvers, Paul Leurs, Marion Graal, Wilma Oranje, Maya Huijberts, Ronald van Schelven, Caroline Heijckmann, Robert van der Velde, Sabine Landewé en Melanie van der Klauw. Enkelen van hen zijn nog steeds werkzaam in Maastricht, in een afdeling waar vanaf 1996 door de overmatige sturing van partijen buiten de Interne Geneeskunde naast vasculair-geneeskundigen helaas nauwelijks meer 'gewone' internisten kunnen worden aangetroffen. Van enkele van de genoemden verwacht ik overigens dat zij binnenkort nog gaan promoveren, het liefst voordat ik zelf 50 word. Mijn bijzondere dank gaat uit naar mijn researchanalisten van het eerste uur, Gabriëlle Rondas en Geertje Swennen, en in een latere fase Paul Lemmens en Wim Engels; Wilke Ellenbroek, aanvankelijk 'project'-, en later 'echt' secretaresse, en Tiny Wouters, deskundig op gebied van ICT en 'moeder' van vele proefschriften. Zij hebben onze onderzoekers altijd kundig terzijde gestaan: Francy Crijns, Jeroen Buijsen en Cyriel Mentink, van wie de laatste zorgt voor de gecontinueerde samenwerking op het gebied van AGEs.

De diabeteszorg heeft in Maastricht vanaf 1992 een grote vlucht genomen door de goede samenwerking met de diabetesverpleegkundigen van het eerste uur, Els Denis en Bea Jöbses, die later een aantal getalenteerde collega's hebben aangetrokken. Cor Spreeuwenberg en Marianne Frederix waren mijn belangrijkste partners in het op touw zetten van het MATADOR project, de Maastrichtse Transmurale Diabetes Organisatie (mijn best geslaagde acroniem, overigens).

Door Maastricht te verlaten heb ik de intensieve en gewaardeerde samenwerking met velen moeten beëindigen, waarbij ik vooral dank wil zeggen aan de hoogleraar Emiel Beuls en zijn medewerker Erwin Cornips (neurochirurgie), en de hoogleraar Fred Hendrikse (Oogheelkunde) en de zeergeleerde Menheere (Klinische Chemie) voor hun steun in moeilijke tijden.

Groningen

In juli 2002 volgde ik nagenoeg letterlijk het pad van de Sint Pietersberg naar Pieterburen, om vlak voor het einde (of is het 't begin?) van dit Pieterpad een nieuw kamp op te slaan binnen de (onder)afdeling Endocrinologie van het 'Groningen Universitair Medisch Centrum' (GUMC). Ik ben veel dank verschuldigd aan Rijk Gans, opperhoofd van de gehele Interne Geneeskunde, die de motor geweest is achter mijn overgang. Wij kenden elkaar al jaren, na onder andere een uitgebreide ontmoeting in de VS tijdens de periode dat Rijk in Buffalo zat, en de contacten zijn geïntensiveerd na een uitgebreid gesprek in 2001 tijdens het EASD congres in Glasgow. Beste Rijk, het is een genoegen om werkzaam te zijn in een academische omgeving, waar naar de meningen en opvattingen van de Interne Geneeskunde geluisterd wordt. De intensieve samenwerking tussen de diverse onderafdelingen, maar vooral tussen Algemene Interne Geneeskunde enerzijds en Endocrinologie en Stofwisselingsziekten anderzijds werpt nu al zijn grote vruchten af. Tevens dank ik de collegae hoogleraren van de andere onderafdelingen voor de gezamenlijke inspanning de Interne Geneeskunde verder te profileren, hopelijk als aparte sector binnen een gereorganiseerd GUMC.

Mijn collegae van de afdeling Endocrinologie, Thera Links, Robin Dullaart, Gerrit van den Berg, Michiel Kerstens, André van Beek, Peter Oomen, Anny Alberda, Johan Meinardi, Annemieke Roos, Wim Sluiter en Joost Keers dank ik voor de collegiale en plezierige sfeer. Ik ben er trots op leiding te mogen geven aan een bekwame en breed georiënteerde staf hebben, waarin alle Endocrinologische expertises aanwezig zijn. De onderzoekskern bestaande uit Susan Borggreve, Jan-Willem de Groot, Udo Mulder,

Adrienne Persoon, Rindert de Vries, de analisten Bettine Haandrikman en Frank Perton, de researchverpleegkundige Christa Veltman en de doktersassistentes Marska Landlust en Inge Pop is groeiende. Onze afdeling wordt zorgvuldig ondersteund door het secretariaat, gevormd door mijn Absolutely Fabulous duo Ellis Maris en Anita Schrader. Onze klinische en poliklinische activiteiten worden ondersteund door vakkundige medewerkers op E3VA, E4VA, cluster 2 van de polikliniek, het Dagcentrum, de Diabetesverpleegkundigen van het AZG Hanzeplein en het Diabetesteam in Beatrixoord. De Endocrinologie kent bij uitstek multidisciplinaire samenwerkingsverbanden; buiten de Interne Geneeskunde bestaat een nauwe en goede samenwerking met de afdelingen Heelkunde (oncologie en MDL), Gynaecologie en Obstetrie, Kindergeneeskunde, Neurochirurgie, Oogheelkunde, Nucleaire Geneeskunde en Radiologie, en ik ben deze collegae dankbaar voor de uitstekende samenwerking. De in meer details geïnteresseerden verwijs ik gaarne naar onze website (<http://www.azg.info>) voor een actueel overzicht van onze wetenschappelijke richting en prestaties op gebied van patiëntenzorg, onderwijs en onderzoek.

I wish to thank my long-term colleagues, prof.-em. Joseph Williamson of the Washington University in St. Louis, Mo, USA, dr. Bernard Lévy and staff, INSERM U.141, Paris, prof. dr. Kristian Hanssen and co-workers of the Aker Sykehus in Oslo, Norway, and dr. Anthony Cerami and his co-workers of the Kenneth S. Warren Laboratories, Ossining, NY, USA for their long-term collaboration in various projects, but above all their friendship.

Mijn ouders dank ik dat zij mij in staat hebben gesteld en actief gesteund om geneeskunde te gaan studeren, nadat mij duidelijk was geworden dat de wereld niet op nog meer dierenartsen zat te wachten.

Voor mijn gezin heeft de overstap naar Groningen nog de meeste impact gehad, naar een plaats ver weg van Maastricht en Gronsveld, waar we zo'n 15 jaar met veel plezier hebben gewoond, en de kinderen zijn opgegroeid. Ik ben Francien, Susanne en Alain dankbaar dat ze deze stap mede hebben genomen, ook al lokken nog steeds de verleidingen van het Bourgondische 'Zuiden'.

Literatuur

Algemeen wordt verwezen naar de volgende websites:

<http://www.diabetes.nl>

<http://www.azg.info>

<http://www.diabetesfederatie.nl>

<http://www.dvn.nl>

1. Feudtner C. Bitter Sweet. Diabetes, insulin, and the transformation of illness. The University of North Carolina Press, 2003.
2. Avram MM, Slater PA, Fein PA, Altman E. Comparative survival of 673 patients with chronic uremia treated with renal transplantation and maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1979; 25: 391-3.
3. Meyer-Schwickerath G. Treatment of Eales' disease and diabetic retinopathy with photocoagulation. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1964; 84: 67-76.
4. Pirart J. [Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (author's transl)]. *Diabete Metab* 1977; 3: 97-107.
5. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1986; 2(8519): 1300-4.
6. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1(8335): 1175-9.
7. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1258-64.
8. Uribarri J, Peppas M, Cai W, et al. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation endproducts in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 728-31.
9. Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 13915-20.
10. Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, et al. Hemoglobin-AGE: a circulating marker of advanced glycosylation. *Science* 1992; 258: 651-3.
11. Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, Osterby R, Bucala R, Hanssen KF. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997; 46: 661-5.
12. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1186-90.
13. Vlassara H. The AGE-receptor in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 436-43.

14. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, Bucala R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 1992; 267: 5133-8.
15. Wolffenbuttel BHR, Giordano D, Founds HW, Bucala R. Long-term assessment of glucose control by haemoglobin-AGE measurement. *Lancet* 1996; 347: 513-5.
16. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Jr., Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 313-20.
17. McCarter RJ, Hempe JM, Gomez R, Chalew SA. Biological variation in HbA1c predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1259-64.
18. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
19. Reitsma PH, de Koster C. ['Proteomics': the mapping of all human proteins]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 99-104.
20. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
21. Kok K, Stokkers P, Reitsma PH. Genomics and proteomics: implications for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10 Suppl 1: S1-S6.
22. Domon B, Broder S. Implications of new proteomics strategies for biology and medicine. *J Proteome Res* 2004; 3: 253-60.
23. Petricoin E, Wulfkuhle J, Espina V, Liotta LA. Clinical proteomics: revolutionizing disease detection and patient tailoring therapy. *J Proteome Res* 2004; 3: 209-17.
24. Zerkowski HR, Grussenmeyer T, Matt P, Grapow M, Engelhardt S, Lefkovits I. Proteomics strategies in cardiovascular research. *J Proteome Res* 2004; 3: 200-8.
25. Papadopoulos MC, Abel PM, Agranoff D, et al. A novel and accurate diagnostic test for human African trypanosomiasis. *Lancet* 2004; 363: 1358-63.
26. Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 2000; 320: 1373-8.
27. Gray A, Clarke P, Farmer A, Holman R. Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis (UKPDS 63). *BMJ* 2002; 325: 860.
28. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2542-51.
29. Smith MG, Neville AM, Middleton JC. Clinical and economic benefits of ramipril: an Australian analysis of the HOPE study. *Intern Med J* 2003; 33: 414-9.

30. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab* 2003; 29(Pt 2): 6S95-103.
31. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26: 2493-9.
32. Wolffenbittel BHR, Huijberts MSP. Aminoguanidine, a potential-drug for the treatment of diabetic complications. *Neth J Med* 1993; 42: 205-8.
33. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52: 2110-20.
34. Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 330-6.
35. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996; 104: 311-6.
36. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, Ory I, Porochnavec M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999; 49: 220-4.
37. Vasan S, Zhang X, Zhang X, et al. An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature* 1996; 382: 275-8.
38. Huijberts MSP, Wolffenbittel BHR, Struyker-Boudier HAJ, et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 1407-11.
39. Wolffenbittel BHR, Boulanger CM, Crijs FR, et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4630-4.
40. Asif M, Egan J, Vasan S, et al. An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2809-13.
41. Vaitkevicius PV, Lane M, Spurgeon H, et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1171-5.
42. Susic D, Varagic J, Ahn J, Frohlich ED. Collagen cross-link breakers: a beginning of a new era in the treatment of cardiovascular changes associated with aging, diabetes, and hypertension. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4: 97-101.
43. Wolffenbittel BHR. Repaglinide-a new compound for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Neth J Med* 1999; 55: 229-34.
44. Wolffenbittel BHR, Mahla G, Muller D, Pentrup A, Black DM. Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin, in subjects with hypercholesterolemia. *Neth J Med* 1998; 52: 131-7.
45. Wolffenbittel BHR, Aanstoot HJ. Richtlijnen voor Post Authorisatie Studies. *Ned Tijdschr Diabetologie* 2003; 1: 55-60.

46. Park L, Raman KG, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nature Med* 1998; 4: 1025-31.
47. Vrijhoef HJ, Diederiks JP, Spreeuwenberg C, Wolffenbuttel BHR. Substitution model with central role for nurse specialist is justified in the care for stable type 2 diabetic outpatients. *J Adv Nurs* 2001; 36: 546-55.
48. Vrijhoef HJ, Diederiks JP, Spreeuwenberg C, Wolffenbuttel BHR, van Wilderen LJ. The nurse specialist as main care-provider for patients with type 2 diabetes in a primary care setting: effects on patient outcomes. *Int J Nurs Stud* 2002; 39: 441-51.
49. Rutten GEHM. Huisartsen buitenspel: organisatie diabeteszorg onnodig ingewikkeld. *Medisch Contact* 2004; 59: 1025-8.
50. Pijman PLW, Timmer SJ, Neeter RS. Implementatie van geprotocolleerde diabeteszorg in de huisartspraktijk met behulp van taakdelegatie en beslissingsondersteunende software: het Diabetes Zorgprotocol. *Ned Tijdschr Diabetologie* 2004; 2: 29-36.
51. Schaars CF, Denig P, Kasje WN, Stewart RE, Wolffenbuttel BHR, Haaijer-Ruskamp FM. Physician, organizational, and patient factors associated with suboptimal blood pressure management in type 2 diabetic patients in primary care. *Diabetes Care* 2004; 27: 123-8.
52. Keers JC, Blaauwwekel EE, Hania M, et al. Diabetes rehabilitation: development and first results of a Multidisciplinary Intensive Education Program for patients with prolonged self-management difficulties. *Patient Educ Couns* 2004; 52: 151-7.