

I.1 Inleiding

Diabetes mellitus is in essentie een stoornis van het glucosemetabolisme. Onder deze algemene omschrijving zijn diverse vormen van diabetes mellitus te onderscheiden. Gemeenschappelijk kenmerk is een verhoogde glucoseconcentratie in het bloed. Glucose is de voerkransbron voor energie voor alle lichaamcellen. Hersencellen zijn voor de toelevering van energie geheel afhankelijk van glucose en vereisen voor hun functioneren 25% van de glucose die dagelijks in het lichaam wordt verbrand. Andere cellen, zoals spiercellen, kunnen voor hun energievoorziening ook terugvallen op de verbranding van vetten. Bij gezonde mensen wordt de bloedglucosespiegel binnen nauwe grenzen gereguleerd. Na de maaltijd vangt een piek in insuline-uitscheiding de glucose van de maaltijd op. De glucose wordt onder invloed van insuline opgenomen in de perifere cellen van spier- en vetweefsel, terwijl de overmaat aan glucose in de lever als reservevoorraad wordt opgeslagen als glycogeen. Bij patiënten met diabetes mellitus stijgt de bloedglucosespiegel. Dit wordt hyperglykemie genoemd. Verhoogde bloedsuikerwaarden gaan gepaard met klachten zoals dorst (polydypsie), veel plassen (polyurie) en in samenhang met vermoeidheid.

Insuline is een van de belangrijkste hormonen die door de alvleesklier worden geproduceerd. Insuline draagt in belangrijke mate bij aan het reguleren van de stofwisseling door beïnvloeding van talloze processen. In de glucosestofwisseling regelt insuline de opname van glucose vanuit het bloed door de perifere weefsels (spier, vetweefsel en lever). Bovendien remt insuline de glycogeenafbraak en de gluconeogenese in de lever. Daarnaast heeft insuline ook belangrijke effecten op de vetstofwisseling (zoals de vorming van triglyceriden in de

lever) en het eiwitmetabolisme. Bij diabetes mellitus kan de bloedglucosespiegel door verschillende mechanismen verhoogd raken. Zo is er een gestoorde functie van de bètacel in de alveesklier (pancreas), waardoor er een verminderd vermogen is tot productie en uitscheiding van insuline. Ook kan er in de perifere weefsels en organen een verminderde gevoeligheid voor insuline bestaan, die niet meer gecompenseerd kan worden door de bètacellen in de pancreas. Algemeen wordt een indeling voor de verschillende vormen van diabetes mellitus gebruikt die gebaseerd is op de oorzaak van het insulinetekort: absoluut insulinetekort wil zeggen onvoldoende insulineproductie door falen van de bètacellen in de pancreas, of relatief insulinetekort waarbij sprake is van onvoldoende insulineproductie om het gewenste bloedglucose verlagend effect te bereiken door ongevoeligheid van de perifere cellen.

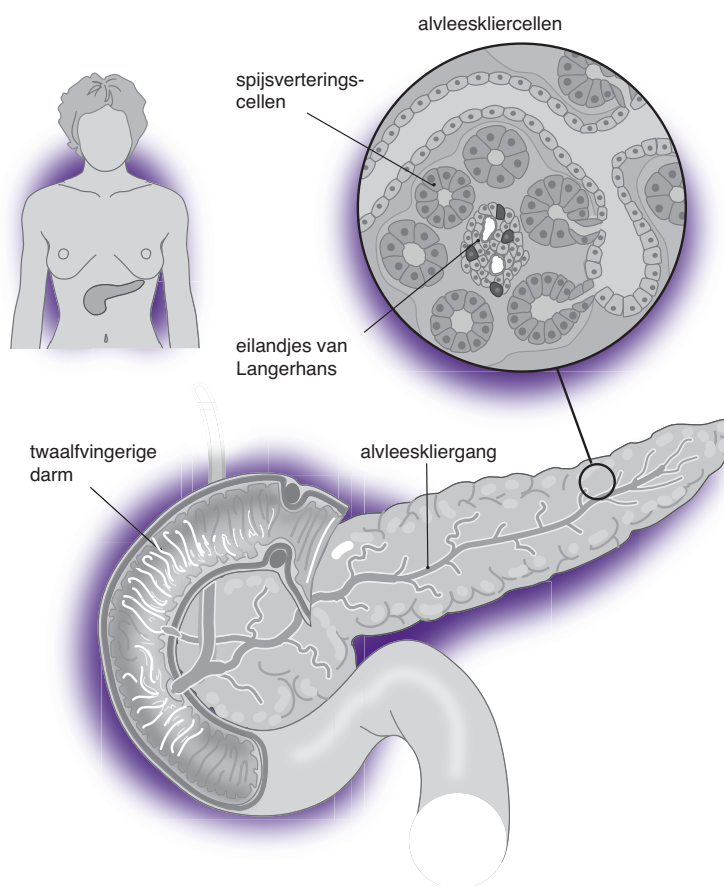
1.2 Rol van de alveesklier

Voor we nader ingaan op de pathofysiologie en de gestoorde functie van de alveesklier, staan we eerst stil bij de rol van de alveesklier bij een normale glucoseregeling. Bij de energiehuishouding in het algemeen en de glucoseregulatie in het bijzonder speelt de pancreas een grote rol (zie figuur 1.1). In de pancreas bevinden zich de eilandjes van Langerhans, waarin diverse functionele celsoorten te onderscheiden zijn die hormonen produceren:

- bètacellen (70-75%), die insuline produceren (dat een bloedglucoseverlagende werking heeft);
- alfacellen (20%), die glucagon produceren (dat een bloedglucoseverhogende werking heeft);
- deltacellen (4%), die somatostatine produceren (dat in de pancreas de vorming van insuline en glucagon tegengaat).

Daarnaast maakt de alveesklier enzymen (zoals amylase en lipase) aan, die betrokken zijn bij de vertering van het voedsel zodra dit de maag verlaat en in de dunne darm terechtkomt.

De insulinesecretie is nauw afgestemd op de glucoseconcentratie in het bloed. De belangrijkste prikkel voor insulinesecretie is een stijging van de glucosespiegel. Enerzijds is er voortdurend een basale uitscheiding van insuline, die ongeveer de helft van de dagelijkse insulineproductie uitmaakt.



Figuur 1.1 De alvleesklier ofwel pancreas

Aan de andere kant is er een pulsatiele (stuwende, kloppende) insulinesecretie na de maaltijd, als reactie op de stijging van de glucoseconcentratie in de portale venen van de lever. De bètacellen in de pancreas scheiden insuline uit als een prohormoon (voorstadium van een hormoon), dat na secretie uiteenvalt in insuline en een verbindend tussenstukje dat C-peptide wordt genoemd. Nadat insuline zich aan de receptor aan de buitenkant van een cel heeft verbonden, wordt

een boodschap naar binnen in de cel afgegeven. Vervolgens treedt verandering op in de glucosetransporterende eiwitten in de celmembraan, waardoor de glucose de cel in gaat.

Insuline verlaagt de bloedsuikerspiegel doordat het spier- en vetcellen ertoe aanzet om glucose op te nemen en ervoor zorgt dat de lever glucose opslaat in de vorm van glycogeen. Insuline heeft ook invloed op het metabolisme van eiwitten en vetten. De uitscheiding van insuline staat verder onder invloed van verschillende hormonen, zoals de darmhormonen. Adrenaline, dat vrijkomt bij stress, remt de secretie van insuline. Daarnaast zijn er hormonen met een tegengesteld effect, zoals glucagon. Bij een lage bloedglucosespiegel doet glucagon het glucosegehalte stijgen, doordat het glucose vrijmaakt uit het in de lever opgeslagen glycogeen.

1.3 Type-1-diabetes

Diabetes mellitus type 1 (DM I), ook genoemd type-1-diabetes, ontstaat door vernietiging van bètacellen in de pancreas door auto-immuunprocessen. Hierdoor ontstaat een tekort aan insuline. Deze vorm van diabetes presenteert zich meestal op relatief jonge leeftijd (< 30 jaar) en vrij abrupt, met alle kenmerken van een uitgesproken hyperglykemie (zoals polydipsie en polyurie). Er bestaat grote kans op het ontwikkelen van een ketoacidose (zie hoofdstuk 3).

Bij deze auto-immuunprocessen spelen waarschijnlijk zowel genetische factoren als omgevingsvariabelen een rol, zoals virale infecties en seizoensinvloeden. Bovendien lijkt borstvoeding deels te beschermen tegen het ontstaan van type-1-diabetes. Bij type-1-diabetes zijn bij meer dan 90% van de patiënten antistoffen (zogenoemde GAD-antistoffen, GAD = *glutamic acid decarboxylase*) aantoonbaar. Er bestaat een verband tussen type-1-diabetes en andere auto-immuunziekten zoals schildklierziekten (zowel hypothyreoïdie als hyperthyreoïdie), vitiligo (een auto-immuunziekte die de pigmentcellen vernietigt waardoor vooral op gelaat, borst en handen witte vlekken ontstaan), de ziekte van Addison (uitval van de bijnierschors waardoor er geen productie van de bijnierschors hormonen cortisol en aldosteron is) en coeliakie (een immunologische respons in de dunne darm op gluten, wat de opname van bouwstoffen uit de voeding bemoeilijkt).

Latent auto-immune diabetes of adults (LADA)

Een subgroep van type-1-diabetes is de 'latent auto-immune diabetes of adults' (LADA). Dit is een traag verlopende auto-immuundiabetes die voorkomt bij mensen ouder dan 30 jaar, bij wie eveneens GAD-antistoffen aantoonbaar zijn. Bij deze patiënten wordt, ondanks een normale Body Mass Index (BMI), in de beginfase nogal eens de diagnose type-2-diabetes gesteld. Denk bij een patiënt met een normale BMI die relatief snel insuline nodig heeft en wordt ingeschat als type-2-diabetespatiënt daarom altijd aan de mogelijkheid van een LADA. Hoewel deze patiënten aanvankelijk nog met orale middelen te behandelen zijn, is meestal toch relatief snel introductie van insuline nodig.

1.4 Type-2-diabetes

De vorm van diabetes die in dit boek centraal staat is diabetes mellitus type 2 (DM II), ook wel type-2-diabetes genoemd. Kenmerkend is een initiële combinatie van insulineresistentie en een relatief insulinetekort. Aanvankelijk kan de insulineresistentie nog gecompenseerd worden door een toename in insulineproductie. Door verval van bètacellen ontstaat bij voortschrijdende ziekte echter een tekort, zodat de diabetes mellitus manifest wordt.

Type-2-diabetes komt nogal eens voor bij mensen met het metabool syndroom (overgewicht, hypertensie en vetstofwisselingsstoornissen). Hierdoor brengt het een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten met zich mee (zie hoofdstuk 5). Als de diagnose type-2-diabetes gesteld wordt, kunnen er bovendien al complicaties op microvasculair niveau zijn (zie hoofdstuk 5). De ziekte presenteert zich meestal bij oudere patiënten (> 40 jaar), bij wie na een symptoomarme fase klachten ontstaan zoals vermoeidheid, dorst met frequenter plassen en gewichtsverlies. Vaak is er een positieve familieanamnese.

1.5 Type-3-diabetes

Onder type-3-diabetes wordt een heterogene groep aandoeningen samengevat die het gevolg zijn van een ziekte aan de alvleesklier. Voorbeelden zijn een ontsteking aan de alvleesklier (pancreatitis),

die kan optreden door galstenen, een virale infectie, een sterk verhoogd triglyceridengehalte na overmatig alcoholgebruik, of het is een complicatie van een operatie aan de alveesklier. Ook diabetes mellitus door medicatie (zoals corticosteroiden) wordt tot de type-3-diabetes gerekend. Kenmerkend hierbij is dat zowel de endocriene pancreasfunctie (de productie van hormonen) als de exocriene functie (de productie van enzymen) aangedaan kan zijn. Ook de erfelijke vorm 'maturity onset diabetes of the young' (MODY) wordt tot de groep type-3-diabetes gerekend (zie kader).

Maturity onset diabetes of the young (MODY)

Van MODY zijn tot nu toe zes (mogelijke zeven) subtypen geïdentificeerd. Dit is een genetische aanleg met een autosomaal dominant overervingspatroon, waardoor de aandoening familiale clustering vertoont. Meestal zijn er bij MODY-patiënten verwanten met diabetes mellitus tot in drie of meer generaties terug te vinden. De autosomale overerving betekent dat wanneer een van de ouders met MODY-diabetes behept is, vrouwen en mannen evenveel kans hebben op het ontwikkelen van de aandoening. MODY manifesteert zich meestal al voor het vijftiengste jaar en wordt daardoor vaak eerst getypeerd als type-1-diabetes. Er is echter geen auto-immuunstoornis met vorming van antilichamen. De aandoening is niet progressief en vertoont relatief weinig complicaties. Eerste behandeling is een dieet; bij het inzetten van medicatie verdienen sulfonylureumderivaten de voorkeur (niet: metformine).

Denk altijd aan MODY bij iemand die wordt ingeschat als een type-1-diabetespatiënt, niet reageert op metformine, weinig progressie en weinig complicaties vertoont en bij wie geen antilichamen (GAD) aantoonbaar zijn.

1.6 Zwangerschapsdiabetes

Zijn er een insulinetekort dat de alveesklier niet kan aanvullen en een door de zwangerschap hormonaal geïnduceerde insulineresistentie, dan spreken we van zwangerschapsdiabetes. (Dit is overigens iets anders dan zwangerschap bij iemand die al bekend is met diabetes mellitus.) Zwangerschapsdiabetes kan tijdens het tweede en

derde trimester van de zwangerschap en bij de bevalling voor complicaties zorgen. Tijdens de zwangerschap kan er een teveel aan vruchtwater (polyhydramnion) ontstaan, een buitensporige groei van de foetus met het risico op macrosomie (geboortegewicht > 4 kg) en een verhoogd risico op intra-uteriene vruchtdood. Bij de bevalling kan door het hoge geboortegewicht van de baby het baringsproces stagneren, met een verhoogde kans op een kunstverlossing of schouderdystokie (blijven steken van de schouderdjes tijdens de baring). Etniciteit en overgewicht gelden als risicofactoren. Daarnaast neemt het risico op zwangerschapsdiabetes toe met de leeftijd. Veel vrouwen met zwangerschapsdiabetes ontwikkelen na de bevalling alsnog type-2-diabetes (zie hoofdstuk 9.4).

1.7 Prediabetes

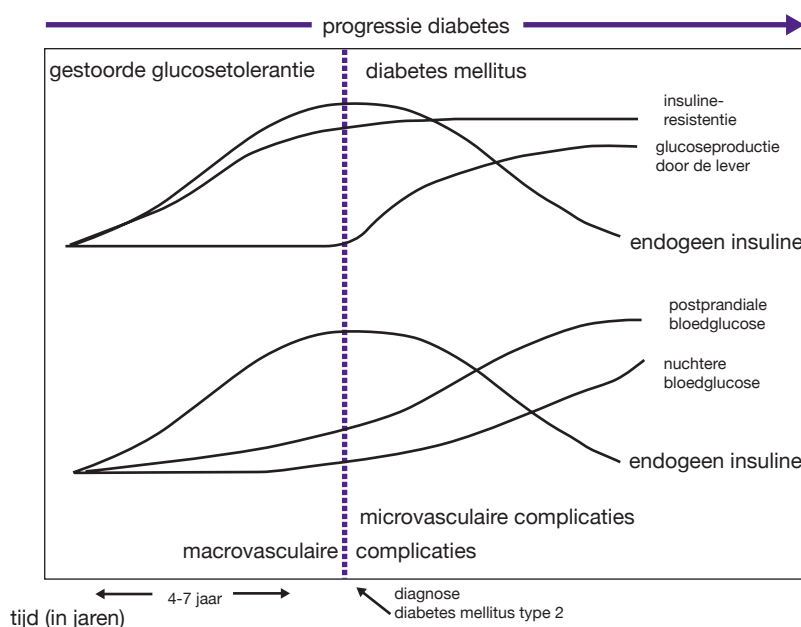
Prediabetes verhoogt de kans dat diabetes zich zal openbaren en hangt sterk samen met het metabool syndroom. Bij prediabetes zijn er gestoorde postprandiale en/of nuchtere glucosewaarden, die echter nog lager zijn dan de grens die in de definitie van type-2-diabetes wordt aangeduid. In de ontwikkeling van deze vorm valt ten eerste een stijging van de bloedglucose na de maaltijd (= postprandiaal) op, door het verloren gaan van de met de maaltijd verbonden vroege insulinepiek. Pas in een later stadium in het ziekteproces stijgt ook het nuchtere bloedglucose (zie figuur 1.2). Een gestoorde glucosetolerantie zegt meer over het mogelijke ontstaan van type-2-diabetes dan een gestoorde nuchtere bloedglucose. Is er een gestoorde glucosetolerantie, dan verhogen hypertensie, abdominale adipositas en een verhoogd triglyceridengehalte het risico op het ontwikkelen van type-2-diabetes.

De prevalentie van gestoorde postprandiale glucose varieert in Europese landen van 3-10%. Afhankelijk van de mondiale en etnische regio bedraagt het percentage dat diabetes ontwikkelt 1,5-7,3%. Ten minste een derde van de personen met een gestoorde glucosetolerantie (IGT) ontwikkelt binnen tien jaar type-2-diabetes.

Het is om een aantal redenen belangrijk om aandacht te besteden aan prediabetes.

- De gestoorde glucosetolerantie (IGT) en gestoorde nuchtere glucose (IFG) kunnen voorstadia zijn van type-2-diabetes.

- Bij prediabetes is er al een sterk verhoogd risico op macrovasculaire complicaties, door de associatie met andere variabelen uit het metabool syndroom.
- Het op grote schaal vóórkomen van prediabetes zorgt mede voor de explosieve stijging van het aantal nieuwe patiënten met type-2-diabetes.
- Nieuwe behandelmogelijkheden maken het in de toekomst misschien mogelijk om de progressie van prediabetes tot manifeste diabetes mellitus te vertragen.



Figuur 1.2 Ontwikkeling van type-2-diabetes in de tijd. Als eerste valt een toename van postprandiale glucose op, waarna later ook de nuchtere glucose verhoogd raakt.

Begeleiding van diabetespatiënten is een belangrijke taak in de eerstelijnszorg. Via taakdelegatie is een groot deel van deze taak door de praktijkondersteuner overgenomen van de huisarts. De praktijkondersteuner zal in haar werkveld vooral te maken krijgen met patiënten die type-2-diabetes hebben. Het is hierbij belangrijk dat de praktijkondersteuner inzicht heeft in de diverse vormen van diabetes mellitus die onderscheiden worden. De diverse vormen van diabetes

worden gekenmerkt door verschil in ontstaanswijze en ziekteproces en in het optreden van diabetesgerelateerde complicaties en behandeling.

Casus 1.1 Is het wel type-2-diabetes?

Meneer L. is 30 jaar. Bij hem is een halfjaar geleden de diagnose type-2-diabetes gesteld. Hij heeft een BMI van 23. Ondanks metformine 3 dd 850 mg blijft zijn Hemoglobine A1c (HbA1c) 8,4% met een nuchtere glucose tussen 8 en 9 mmol/L. Bij de laatste bepaling liep het HbA1c zelfs op tot 9%. De praktijkondersteuner twijfelt aan de diagnose type-2-diabetes.

Vraag 1.1

- Van welke andere typen diabetes kan er bij deze patiënt sprake zijn?
- Welke informatie uit de casus kan aanwijzingen geven voor verdere typering van de diagnose?
- Wat zou u verder willen weten om meer zekerheid te verkrijgen over het type diabetes?

Kernpunten

- Diabetes mellitus is een verstoring van de glucosestofwisseling die gekenmerkt wordt door hyperglykemie (verhoogde bloedglucose).
- Binnen diabetes mellitus kunnen diverse subgroepen worden onderscheiden op basis van een primair falen van de insulineproductie (in de bètacellen van de pancreas) of een primaire ongevoeligheid van de perifere weefsels voor insuline.
- Diabetes mellitus vraagt om een adequate behandeling, omdat hyperglykemie gepaard gaat met klachten en een toegenomen kans op complicaties aan grote en kleine bloedvaten.