

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIENE  
BILTHOVEN

Rapportnummer 442003003

**Diabetes Mellitus in Nederland**

Ontwikkelingen in de kennis van de epidemiologie, etiologie  
en mogelijkheden voor preventie

K.M. de Bruin

augustus 1994

Dit onderzoek werd verricht in het kader van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten, in opdracht van het Ministerie van VWS, Hoofddirectie Gezondheidszorg, ten laste van de subsidie van de Nationale Commissie Chronisch Ziekten

## Verantwoording

Dit rapport is één van de produkten van het Focal Point Preventie Chronische Ziekten. Het Focal Point Preventie Chronische Ziekten is sinds oktober 1992 actief en gevestigd bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Het Focal Point wordt gefinancierd door de Nationale Commissie Chronisch Ziekten voor een periode van twee jaar.

Door de snelle toename van wetenschappelijke kennis ontstaat bij het beleid een groeiende behoefte aan overzichten met betrekking tot de nieuwste kennis over de oorzaken van chronische ziekten en de effectiviteit van preventieve maatregelen. Het Focal Point probeert in deze behoefte te voorzien door het schrijven van 'state of the art' rapporten voor tien chronische ziekten, te weten diabetes mellitus, coronaire hartziekten, cerebrovasculaire aandoeningen, CARA, osteoporose, de ziekte van Parkinson, epilepsie, migraine, reumatoïde artritis en artrose. De aandoeningen zijn geselecteerd op basis van drie recente nota's met betrekking tot chronische ziekten, te weten de nota *Chronisch Ziektenbeleid*, de nota *Gezondheid met beleid* en het rapport *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*.

In Nederland is een verschuiving in prevalentie waarneembaar van acute ziekten naar chronische ziekten. De kans op het ontwikkelen van een chronische ziekte neemt toe met de leeftijd. Door de vergrijzing van de bevolking zal het aantal personen met een chronische ziekte de komende jaren waarschijnlijk blijven stijgen. Van veel chronische ziekten is de etiologie nog onbekend waardoor de mogelijkheden voor primaire preventie, dat wil zeggen het voorkómen van het ontstaan van een ziekte, beperkt zijn. Secundaire preventie, het opsporen van een ziekte voordat de 'patiënt' zich ervan bewust is dat hij/zij ziek is gevolgd door adequate behandeling, en tertiaire preventie, het voorkómen dat reeds gediagnostiseerde ziekten verergeren of tot invaliditeit leiden, is soms wel mogelijk en kan ertoe bijdragen de kwaliteit van leven te verbeteren.

In een serie rapporten beoogt het Focal Point Preventie Chronische Ziekten een overzicht te geven van *de stand van zaken met betrekking tot de etiologie, determinanten en mogelijkheden voor zowel primaire, secundaire als tertiaire preventie door middel van interventie op leefstijlfactoren*. De nadruk in de rapporten ligt op de beschrijving van leefstijlfactoren als determinanten van de ziekte en hieruit afgeleide mogelijkheden voor preventie. Leefstijlfactoren betreffen determinanten die sterk samenhangen met gedrag en waartoe doorgaans voeding, roken, alcoholgebruik, seksueel gedrag, lichamelijke activiteit, druggebruik en reizen worden gerekend. Ziekte-gerelateerd gedrag, zoals zelfzorg en compliance, dat zeker bij chronische ziekten in meer of mindere mate ook onderdeel van de leefstijl vormt, wordt hier niet systematisch behandeld al worden deze onderwerpen soms wel aangestipt.

De tien chronische ziekten zullen volgens eenzelfde stramien worden beschreven. Deze rapporten zijn een eerste aanzet voor het vormen van een geïntegreerd beeld hoe meerdere determinanten en meerdere ziekten onderling met elkaar samenhangen. De rapporten zijn onder andere geschreven voor de Nationale Commissie Chronisch Zieken, het ministerie van VWS en beleidsmedewerkers van GGD'en en andere organisaties die gericht zijn op preventie en voorlichting van chronische ziekten.

Bij het totstandkomen van dit rapport is de opbouwende kritiek van dr. R.A. Geerdink, dr. R. J. Heine, mw. dr. ir. E. J. M. Feskens, D. Ruwaard, arts zeer op prijs gesteld.

Het Focal Point team:

Mw. drs. K. M. de Bruin  
Ir. J. Jansen  
Dr. H. Verkleij

Bilthoven, augustus 1994

# Inhoudsopgave

Verantwoording *ii*

Inhoudsopgave *iv*

Summary *vi*

Samenvatting *viii*

Verklarende woordenlijst *x*

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Beschrijving van diabetes mellitus</b>	<b>3</b>
2.1	Definitie	3
2.2	Diagnose	4
2.3	Symptomatologie	5
2.4	Beloop	5
2.5	Behandeling	6
2.6	Epidemiologische gegevens	7
2.6.1	Prevalentie	7
2.6.2	Incidentie	8
2.6.3	Sterfte	9
<b>3</b>	<b>Etiologie en determinanten</b>	<b>11</b>
3.1	Etiologie	11
3.2	Determinanten	12
3.2.1	Determinanten voor insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)	12
3.2.2	Determinanten voor niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM)	13
3.2.2.1	Leefstijlfactoren	15
<b>4</b>	<b>Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid</b>	<b>21</b>
4.1	Preventie van insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)	23
4.1.1	Mogelijkheden voor preventie van IDDM	23
4.1.2	Beleid ten aanzien van preventie van IDDM	24
4.2	Preventie van niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM)	25
4.2.1	Primaire preventie van NIDDM	25

4.2.1.1	Mogelijkheden voor primaire preventie van NIDDM	25
4.2.1.2	Beleid ten aanzien van primaire preventie van NIDDM	26
4.2.2	Secundaire preventie van NIDDM	27
4.2.2.1	Mogelijkheden voor secundaire preventie van NIDDM	27
4.2.2.2	Beleid ten aanzien van secundaire preventie van NIDDM	29
4.2.3	Tertiaire preventie van NIDDM	30
4.2.3.1	Mogelijkheden voor tertiaire preventie van NIDDM	30
4.2.3.2	Beleid ten aanzien van tertiaire preventie van NIDDM	31
4.3	Aanbevelingen voor het beleid gericht op leefstijlfactoren	32
4.3.1	Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van IDDM	32
4.3.2	Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van NIDDM	32
<b>5</b>	<b>Literatuur</b>	<b>35</b>

## Summary

Chronic diseases are becoming increasingly prevalent in our society. Our knowledge of the etiology and determinants of chronic diseases is rapidly changing. This results in a growing need for periodic reviews of the literature concerning chronic diseases. This document reviews the latest state of knowledge concerning the etiology, determinants and possibilities for prevention by intervention on *life-style factors* for diabetes mellitus. Both primary, secondary and tertiary prevention are covered.

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder associated with excessive levels of glucose in the blood. There are several different types of diabetes. In this report the two most frequent types of diabetes are discussed. These are insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

The etiology of IDDM is still unknown but there is more and more evidence that IDDM is an auto-immune disease. There are reasons to believe that hereditary factors together with exogenous determinants can cause IDDM.

The etiology of NIDDM is also unknown. Before the occurrence of NIDDM a state of impaired glucosetolerance can be identified. At a certain moment the glucosetolerance is so much decreased that NIDDM has occurred. Hereditary factors, obesity and several life-style factors, like diet and physical activity, play a role in the development and course of NIDDM.

*Primary* and *secondary* prevention of IDDM is not yet possible. If effective immunotherapies are developed it will be important to diagnose IDDM in a early stage. Secondary prevention will then become important. After the development of immunotherapies it might be possible, as a next step, to develop a vaccine to prevent the occurrence of IDDM.

For the moment there are only possibilities for tertiary prevention of IDDM which is to regulate the blood glucose levels and prevent complications. The blood glucose is regulated by the use of insulin. Prevention of complications is realised by several check-ups per year. Changes in life-style factors like non smoking, a balanced diet and physical activity are important both to regulate the blood glucose and to prevent complications.

Physical activity and diet are major life style factors in de development of NIDDM. Intervention on these two factors may be effective in reducing the incidence of NIDDM (*primary prevention*). It is important to start pilotstudies in high risk groups.

There also seem to be possibilities for *secondary prevention* of NIDDM. About 50% of the persons with NIDDM are not diagnosed as such. Often the disease is diagnosed after the occurrence of complications. Active searching for persons with undiagnosed NIDDM and early treatment might prevent the occurrence of complications. Results of studies in patients with IDDM showed that a good

regulation of the diabetes may prevent the occurrence of complications. It is expected that prospective studies in NIDDM patients will give the same results.

*Tertiary prevention* of NIDDM is aimed at the control of blood glucose levels and the prevention of the occurrence of complications. Next to the prescription of medication to stimulate the insulin secretion, attention is needed for the reduction of overweight, stimulation of a balanced diet, physical activity and non-smoking. The Malmö feasibility study has proven the effectivity of these interventions.

## Samenvatting

Chronische ziekten komen steeds frequenter in onze samenleving voor. Dit is deels toe te schrijven aan een verschuiving van acute ziekten naar chronische ziekten, maar ook de toenemende vergrijzing speelt hierbij een rol. Door de snelle toename van wetenschappelijke kennis van chronische ziekten ontstaat bij het beleid een groeiende behoefte aan overzichten over de ontwikkelingen in kennis van chronische ziekten. In het rapport dat voor u ligt is de stand van zaken weergegeven met betrekking tot de etiologie, determinanten en mogelijkheden voor preventie van diabetes mellitus door middel van interventie op leefstijlfactoren. Er wordt zowel aandacht besteed aan mogelijkheden voor primaire, secundaire en tertiaire preventie.

Diabetes mellitus is een chronische stofwisselingsziekte die gepaard gaat met een te hoog glucosegehalte in het bloed. Er zijn verschillende oorzaken van het ontstaan van het te hoge bloedglucosegehalte. Hierdoor zijn er verschillende typen van diabetes. In dit rapport zijn de twee meest voorkomende vormen beschreven. Dit zijn insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM) en niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM).

De exacte mechanismen waardoor IDDM veroorzaakt wordt zijn nog niet bekend. Wel komen er steeds meer aanwijzingen dat IDDM een auto-immuunziekte is. Er zijn aanwijzingen dat bij IDDM een combinatie van genetische factoren en doorgemaakte virale infectie kan leiden tot een afweerreactie tegen de insulineproducerende cellen in de alvleesklier (bêta-cellen van de Eilandjes van Langerhans). Deze bêta-cellen worden vernietigd waardoor de alvleesklier geen of nauwelijks nog insuline kan produceren.

Ook de mechanismen waardoor NIDDM wordt veroorzaakt, zijn nog niet opgehelderd. Het ontstaan van NIDDM wordt voorafgegaan door een periode waarin de glucosetolerantie verminderd is. Na kortere of langere tijd is de glucosetolerantie zodanig verslechterd dat er sprake is van NIDDM. Er zijn verschillende determinanten die een effect hebben op de glucosetolerantie en daardoor een effect hebben op het ontstaan en/of op het beloop van NIDDM. Erfelijke factoren lijken een belangrijkere rol te spelen bij het ontstaan van NIDDM dan bij IDDM. Obesitas, zowel over het hele lichaam als een ongunstige vetverdeling, lijkt een belangrijke risicofactor te zijn voor het ontstaan van NIDDM. Ook worden verschillende leefstijlfactoren in verband gebracht met het ontstaan en/of beloop van NIDDM. Van de leefstijlfactoren zijn lichamelijke activiteit en voeding de belangrijkste determinanten. Het effect van alcoholgebruik en roken op het ontstaan van NIDDM is nog onduidelijk. Wel speelt roken een rol bij het optreden van complicaties.



De mogelijkheden voor *primaire en secundaire preventie* van IDDM komen steeds dichterbij. Veel onderzoek wordt gedaan naar het effect van immuuntherapieën op het behoud van de insulineproducerende cellen. Als een aanvaardbare therapie is ontwikkeld, wordt het belangrijk patiënten met IDDM in een zo vroeg mogelijk stadium te identificeren zodat zoveel mogelijk insulineproducerende cellen behouden kunnen worden (*secundaire preventie*). Een mogelijk vervolg hierop is het ontwikkelen van een vaccin waardoor het optreden van auto-immuniteit en daardoor het ontstaan van IDDM kan worden voorkómen (*primaire preventie*).

Preventie bij IDDM is momenteel vooral gericht op het regelen van het bloedglucosegehalte en het voorkómen van complicaties (*tertiaire preventie*). Door toediening van insuline wordt de bloedglucose spiegel geregeld. Het voorkómen van complicaties gebeurt door regelmatige controle van ogen en voeten. Met betrekking tot leefstijl zijn stoppen met roken, een gezonde voeding en voldoende lichamelijke activiteit de belangrijkste adviezen die zowel rechtstreeks als via hun invloed op hypertensie het ziektebeloop gunstig kunnen beïnvloeden.

Gezien de ontwikkelingen op het gebied van kennis ten aanzien van determinanten van NIDDM lijken er mogelijkheden voor primaire en secundaire preventie te ontstaan. *Primaire preventie* van NIDDM zal zich vooral richten op gezonde voeding en lichamelijke activiteit.

Ook *secundaire preventie* van NIDDM lijkt tot de mogelijkheden te behoren. Onderzoek heeft aangetoond dat ongeveer 50% van de personen met NIDDM niet gediagnostiseerd is. Vaak wordt de diagnose, aan de hand van bloedsuikerbepalingen, pas gesteld als de patiënt zich met complicaties bij de arts meldt. Actieve opsporing van patiënten met NIDDM en behandeling kan er mogelijk toe leiden dat complicaties minder vaak optreden. Ook hier is bij de behandeling de aandacht gericht op gezonde voeding, lichamelijke activiteit en het voorschrijven van orale bloedglucose verlagende middelen.

Preventie van NIDDM is net als bij IDDM vooral gericht op de *tertiaire preventie*. De behandeling, *tertiaire preventie*, is gericht op het normaliseren van de bloedglucosespiegel via het verminderen van overgewicht, het stimuleren van lichamelijke activiteit en het voorschrijven van orale bloedglucose verlagende middelen. Deze factoren zijn ook van invloed bij het vóórkomen van complicaties.

## Verklarende woordenlijst

Antigeen	Een molecule dat de aanmaak van antilichamen oproept.
Antilichaam	Een molecule geproduceerd door de gastheer in reactie op een antigeen met de eigenschap dat het specifiek bindt met het antigeen.
Autoimmunititeit	Afweerreactie tegen lichaamseigenstructuren.
Determinant	Een factor die door zijn aanwezigheid het risico op het ontwikkelen en/of het beloop van een ziekte gunstig of ongunstig beïnvloedt.
Etiologie	Ontstaanswijze van een ziekte (mechanisme).
Genetische concordantie	Het vóórkomen van een ziekte bij beide leden van een tweeling (uitgedrukt in %).
Genetische predispositie	Door de aanwezigheid van een bepaalde combinatie van genen ontstaat een verhoogd of verlaagd risico op het ontstaan van een ziekte.
HLA	Humane Leucocyte Antigen (HLA) is de naam voor het Major Histocompatibility Complex (MHC) in de mens. Het MHC speelt een rol bij de afweerreactie.
Hyperglycemie	Te hoge bloedglucosespiegel.
Hypertensie	Hoge bloeddruk.
Hypoglycemie	Te lage bloedglucosespiegel.
Incidentie	Het aantal nieuwe ziektegevallen in een bepaalde periode.
Levensverwachting	Het gemiddeld aantal nog te verwachten levensjaren op een bepaalde leeftijd.
Morbiditeit	Ziekte in een bevolkingsgroep.
Prevalentie	Het aantal bestaande ziektegevallen op een bepaald moment (punt-prevalentie) of in een bepaalde periode (periode-prevalentie).
Preventie, primair	Nieuwe gevallen van de ziekte worden voorkómen en treden dus niet op omdat de oorzaak van de ziekte is weggenomen.
Preventie, secundair	Het opsporen van een ziekte voordat de 'patiënt' zich ervan bewust is dat hij/zij ziek is gevolgd door adequate behandeling. De ziekte is al wel aanwezig maar is nog niet gediagnostiseerd.
Preventie, tertiair	Het voorkómen dat reeds gediagnostiseerde ziekten verergeren of tot invaliditeit leiden.
Risicogroep	Een bevolkingsgroep met een verhoogde kans op een ongewenste gebeurtenis, zoals ziekte.
Symptoom	Een teken of verschijnsel, behorend bij een ziekte of aandoening.
T-cellen	Onderdeel van het afweersysteem, dat bijdraagt aan een afweerreactie tegen lichaamsvreemde stoffen.

# 1 Inleiding

Chronische ziekten komen steeds frequenter in onze samenleving voor. Dit is deels toe te schrijven aan een verschuiving van acute ziekten naar chronische ziekten maar ook de toenemende vergrijzing speelt hierbij een rol. Mede hierdoor is de belangstelling voor chronische ziekten toegenomen.

Diabetes mellitus is zo'n chronische ziekte. De eerste historische beschrijving en naamgeving van diabetes mellitus wordt toegeschreven aan Aretaeus van Cappadocia. In de eerste eeuw na Christus schreef hij: een bijzondere maar niet veel voorkomende aandoening, waarbij het vlees en de ledematen wegsmelten in de urine - het leven is kort, afschuwwekkend en pijnlijk, de dorst is onlesbaar en de dood onvermijdelijk<sup>1,2</sup>. Het zijn de klassieke symptomen van dorst, overmatige urineproductie en gewichtsverlies, als gevolg van een ernstig tekort aan insuline, die hier beschreven worden. Tegenwoordig wordt diabetes mellitus omschreven als een klinisch syndroom met een ontregeld metabolisme en een chronisch verhoogde glucosespiegel als gevolg van een tekort aan insuline of een gebrekkige insulinewerking<sup>3</sup>.

Er zijn verschillende typen van diabetes. De meeste voorkomende typen zijn de insuline afhankelijke vorm (IDDM/type 1), die vooral op jonge leeftijd ontstaat, en de niet-insuline afhankelijke vorm (NIDDM/type 2), die vooral op oudere leeftijd ontstaat (ouderdomsdiabetes). Deze twee vormen van diabetes zijn in dit rapport afzonderlijk beschreven omdat er verschillen zijn in de ontstaanswijze en determinanten.

Het doel van dit rapport is het beschrijven van de huidige kennis van zaken omtrent het ontstaan, de (mogelijke) oorzaken en de eventuele mogelijkheden voor preventie van diabetes mellitus. Het gaat hierbij niet alleen om mogelijkheden voor primaire preventie maar ook om mogelijkheden voor secundaire en tertiaire preventie. De nadruk ligt op de rol van *leefstijlfactoren* bij het ontstaan en/of het beloop van diabetes mellitus en op de mogelijkheden van screening. Dit heeft tot gevolg dat bij de beschrijving van de behandeling van diabetes mellitus weinig aandacht is besteed aan de beschrijving van de medicamenteuze therapie maar juist is gekeken naar de rol van leefstijlfactoren.

Aan dit rapport ligt een literatuursearch ten grondslag die voornamelijk betrekking had op overzichtsartikelen (reviews en meta-analyses) over diabetes mellitus met als belangrijkste trefwoorden etiologie, determinanten en preventie. De literatuursearch is uitgevoerd in het MedLine bestand vanaf het jaar 1992. De literatuursearch leverde ruim 500 artikelen op die vervolgens werden gescreend op relevante, zo mogelijk kwantificeerbare onderzoeksresultaten. Uiteindelijk zijn ruim 150 artikelen geselecteerd.

Na de inleiding (hoofdstuk 1) wordt in hoofdstuk 2 een kort overzicht gegeven van het ziektebeeld. Hierin komen de volgende onderwerpen aan de orde: definitie van diabetes mellitus,

diagnose, symptomatologie, beloop, epidemiologische gegevens en behandeling. In hoofdstuk 3 zijn de theorieën ten aanzien van de etiologie en (mogelijke) determinanten van diabetes mellitus beschreven. Het laatste hoofdstuk, hoofdstuk 4, gaat in op de mogelijkheden voor primaire, secundaire en tertiaire preventie. Tevens is het huidige beleid ten aanzien van diabetes mellitus beschreven en zijn, indien mogelijk, aanbevelingen voor het beleid gegeven.

## 2 Beschrijving van diabetes mellitus

### 2.1 Definitie

Diabetes is een chronische stofwisselingsziekte, die wordt gekenmerkt door een te hoog glucosegehalte in het bloed. De twee meest voorkomende vormen van diabetes zijn insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM) en niet insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM). Bij IDDM produceert de alvleesklier geen of nauwelijks nog insuline waardoor een te hoog glucosegehalte in het bloed ontstaat. IDDM manifesteert zich meestal op jonge leeftijd. Bij NIDDM vermoedt men dat het verhoogde glucosegehalte enerzijds het gevolg is van een tekort aan insuline, dat veroorzaakt wordt doordat de alvleesklier onvoldoende insuline produceert (relatieve insuline-resistentie) en anderzijds van een niet optimale benutting door de lichaamscellen van de wel geproduceerde insuline (insuline-resistentie). NIDDM manifesteert zich vaak op oudere leeftijd en wordt daarom ook wel ouderdomsdiabetes genoemd.

Volgens de negende revisie van de internationale ziekteclassificatie (ICD-9) van de WHO valt diabetes onder de groep met code 250<sup>4</sup>. Complicaties die kunnen optreden ten gevolge van diabetes worden aangegeven door het vierde cijfer. Het type diabetes, bijvoorbeeld insuline afhankelijke diabetes, wordt met het vijfde cijfer aangegeven. In *tabel 2.1* is de codering volgens de ICD-9 weergegeven.

*Tabel 2.1: Codering van diabetes met behulp van de ICD-9<sup>4</sup>.*

ICD-code	Omschrijving
250	Diabetes
250.0	Diabetes zonder complicaties
250.1	Diabetes met keto-acidose
250.2	Diabetes met hyperosmolair coma
250.3	Diabetes met andere vorm van coma
250.4	Diabetes met nierafwijkingen
250.5	Diabetes met oogafwijkingen
250.6	Diabetes met neurologische afwijkingen
250.7	Diabetes met afwijkingen van de perifere circulatie
250.8	Diabetes met overige gespecificeerde afwijkingen
250.9	Diabetes met niet gespecificeerde complicatie
250.x0	Diabetes manifesteert op volwassen leeftijd
250.x1	Diabetes manifesteert tijdens kinderjaren

Door veranderingen in de kennis en naamgeving van diabetes voldoet de codering volgens de ICD-9 niet meer. Vooral de codering voor diabetes op oudere en jonge leeftijd is achterhaald. In 1980 heeft het WHO Expert Committee Rapporten voorgesteld een dubbele nomenclatuur voor insuline afhankelijke diabetes (IDDM/type 1) en niet insuline afhankelijke diabetes (NIDDM/type 2) te gaan gebruiken<sup>5</sup>. In 1985 heeft de WHO aangeraden alleen de termen IDDM en NIDDM te gebruiken<sup>6</sup>. Naar verwachting zal in 1995 een nieuw versie van de internationale ziekteclassificatie ingevoerd worden, de ICD-10. Ten opzichte van de ICD-9 is de indeling van de typen diabetes veranderd. Ten aanzien van het coderen van complicaties zijn er weinig veranderingen. In *tabel 2.2* zijn de hoofdgroepen van diabetes volgens de ICD-10 weergegeven<sup>7</sup>.

*Tabel 2.2: Codering van diabetes volgens de ICD-10<sup>7</sup>.*

---

ICD-code	Omschrijving
E10	Insuline afhankelijke diabetes mellitus
E11	Niet insuline afhankelijke diabetes mellitus
E12	Ondervoeding gerelateerde diabetes mellitus
E13	Andere gespecificeerde vormen van diabetes mellitus
E14	Niet gespecificeerde diabetes mellitus

---

## 2.2 Diagnose

De diagnose van zowel IDDM als NIDDM wordt gesteld bij aanwezigheid van bloedglucosewaarden. Met de orale glucosetolerantietest worden personen aan de hand van de in 1985 door de Wereld Gezondheids-organisatie (WHO) opgestelde criteria geklassificeerd als zijnde normale glucosetolerantie, verminderde glucosetolerantie of diabetes (*zie tabel 2.3*)<sup>6</sup>.

De orale glucosetolerantietest houdt in dat op de nuchtere maag een 75g glucosedrank wordt ingenomen waarna na 2 uur de bloedglucose wordt bepaald. In een normale situatie zal vlak na inname van de drank de bloedglucose sterk stijgen en na 2 uur weer op een normaal niveau zijn teruggekeerd. Als het lichaam niet meer goed reageert op een plotselinge toename van het bloedglucose is na twee uur de bloedglucose nog steeds verhoogd. Afhankelijk van de waarde is er sprake van verminderde glucosetolerantie of diabetes. De uitslag van de test kan binnen personen sterk variëren waardoor de

test vaak nog een keer herhaald wordt voordat de diagnose wordt gesteld<sup>8</sup>. De orale glucosetolerantietest is erg belastend zodat deze test alleen in geval van twijfel wordt uitgevoerd. De nuchtere capillaire glucosespiegel is een goed instrument als eerste test voor de diagnose diabetes mellitus<sup>9</sup>.

Tabel 2.3: Diagnostische criteria voor glucoseintolerantie gebaseerd op de orale glucosetolerantietest. Bron: WHO, 1985<sup>6</sup>

	plasma glucose concentratie	
	nuchter (mmol/l)	na 75g glucosedrank (mmol/l)
Normale glucosetolerantie	<7,8	en <7,8
Verslechterde glucosetolerantie	<7,8	en ≥7,8
NIDDM	≥7,8	en ≥11,1

### 2.3 Symptomatologie

Als gevolg van diabetes ontstaan vaak klachten als veel drinken, veel eten, vaak urineren, vermageren, moeheid en duizeligheid. Vooral bij IDDM kan coma, als gevolg van verzuring en een te hoog glucosegehalte in het bloed, het eerste teken van de ziekte zijn. Op den duur treden veelvuldig complicaties op die een gevolg zijn van schade aan grote en kleine bloedvaten, alsmede aan zenuwweefsel. Hart- en vaatziekten, doorbloedingsstoornissen van de benen, blindheid, nierziekten en gevoelloosheid en/of pijn in de ledematen zijn hiervan het gevolg. Bij patiënten met NIDDM kunnen deze complicaties al aangetroffen worden op het moment van de diagnose of zijn de complicaties juist de aanleiding om aan diabetes te denken.

### 2.4 Beloop

Het vóórkomen van complicaties in relatie tot de duur van diabetes mellitus is in het STG-rapport 'Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 1, Scenario's over diabetes mellitus 1990-2005' uitvoerig beschreven<sup>10</sup>. Het vóórkomen van complicaties bij IDDM is beter gedocumenteerd dan voor NIDDM. De kans op het krijgen van complicaties als gevolg van doorbloedingsstoornissen in het hart (infarct),

hersen en ledematen (pijn bij het lopen) is bij diabetes 2 tot 4 keer zo groot als bij niet-diabetes. Ook vaatafwijkingen in de ogen, nieren en zenuwen treden regelmatig op. Het optreden van de complicaties is afhankelijk van de duur van de diabetes en de kwaliteit van de diabetesregulatie. Bij patiënten met NIDDM worden vaak (ca. 20% van de patiënten<sup>11</sup>) al complicaties aangetroffen op het moment van de diagnose. Dit is mede het gevolg van het feit dat een groot deel van de patiënten met NIDDM (ca. 50%) niet als zodanig bekend is<sup>12</sup>.

## **2.5 Behandeling**

De behandeling van diabetes is erop gericht de bloedglucosespiegel zoveel mogelijk op een 'normaal' niveau te brengen. Voor patiënten met IDDM gebeurt dit door het vervangen van het ontbrekende hormoon insuline. Steeds vaker wordt drie maal daags voor de maaltijden kortwerkende insuline en één maal daags langwerkende insuline geïnjecteerd in het onderhuidse vetweefsel. Dit geeft vooralsnog de beste imitatie van de natuur. De toediening van insuline wordt door de patiënt zelf gedaan waarbij gebruik gemaakt wordt van de insulinepen. Een beperkt aantal patiënten gebruikt een insulinepomp, waarmee de insuline naar behoefte toegediend kan worden<sup>12</sup>.

Bij NIDDM is het toedienen van insuline vaak nog niet nodig omdat deze patiënten nog zelf insuline kunnen aanmaken. De behandeling is erop gericht om door middel van een evenwichtige voeding, het verminderen van overgewicht, voldoende en aangepaste lichamelijke activiteit en het voorschrijven van orale bloedglucoseverlagende middelen die de afscheiding van insuline verhogen of het weefsel gevoeliger maken voor insuline, de bloedglucosespiegel te normaliseren. Bij NIDDM is het in veel gevallen mogelijk om door middel van veranderingen in leefstijlfactoren de ziekte te behandelen. In *paragraaf 3.2.2* zijn deze leefstijldeterminanten beschreven en in *paragraaf 4.2* is aangegeven welke mogelijkheden dit biedt voor primaire, secundaire en tertiaire preventie. In een aantal gevallen blijkt het op den duur noodzakelijk te zijn om de medicijnen te vervangen door insuline. Dit aantal neemt de laatste jaren toe door veranderingen in het behandelingsbeleid<sup>12</sup>, hetgeen betekent dat meer dan voorheen getracht wordt normale bloedglucosewaarden te bereiken.

Voor beide vormen van diabetes is de behandeling ook gericht op het voorkómen van complicaties. Bij IDDM is nu duidelijk aangetoond dat door een goede regulatie van de bloedglucosespiegels de kans op het optreden van complicaties aanzienlijk kan worden verminderd. Indien complicaties optreden is een specifieke behandeling nodig.



## 2.6 Epidemiologische gegevens

### 2.6.1 Prevalentie

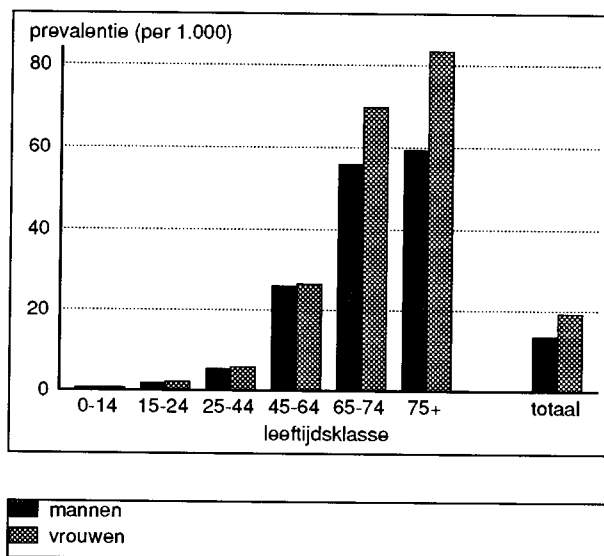
IDDM komt vooral bij jongeren voor. NIDDM is een aandoening die met name bij ouderen wordt gevonden. Op grond van buitenlandse bronnen wordt aangenomen dat van alle patiënten met diabetes mellitus 10-20% IDDM en 80-90% NIDDM heeft<sup>13,14</sup>. Dit geldt ook voor Nederland.

In Nederland is in epidemiologisch onderzoek voor 1990 vrijwel nooit een onderscheid gemaakt in IDDM en NIDDM, zodat bij de presentatie van onderstaande cijfers beide aandoeningen dan ook bijeengenomen worden. Hierbij is uitgegaan van de gegevens en interpretaties in het STG-rapport over diabetes mellitus<sup>10</sup>. *Figuur 2.1* geeft de prevalentie weer van de bij de huisarts bekende personen met diabetes mellitus, onderverdeeld naar leeftijd en geslacht. De gegevens zijn afgeleid uit de Continue Morbiditeitsregistratie van het NIVEL en zijn afkomstig uit een representatieve steekproef (ca. 160.000 personen) van de Nederlandse bevolking in 1980. Opvallend is dat de prevalentie toeneemt met de leeftijd en dat diabetes mellitus bij vrouwen vaker voorkomt. Omgerekend naar 1990 blijkt dat 16,4 per 1.000 personen (absoluut ca. 245.200) in Nederland bij de huisarts bekend zijn met diabetes mellitus, bij vrouwen 1,4 maal vaker (19,2 per 1.000) dan mannen (13,5 per 1.000). De getoonde cijfers geven een ondergrens van het werkelijke aantal patiënten. Bij screening in de open bevolking blijkt, zowel uit Amerikaans onderzoek<sup>15</sup> als uit voorlopige resultaten van Nederlands onderzoek<sup>16</sup>, dat slechts de helft van alle diabetespatiënten als zodanig bij de (huis)arts bekend is.

Internationale vergelijking van diabetes-gegevens is op dit moment beperkt tot een vergelijking van de prevalentiegegevens. De relatieve prevalentie varieert van 0 per 1.000 personen in de Afrikaanse staat Togo tot ongeveer 350 per 1.000 onder de Pima Indianen van Arizona in de Verenigde Staten<sup>17</sup>. In Nederland is de prevalentie momenteel naar schatting 16,4 per 1.000 personen. Dit geeft aan dat er geografische en etnische verschillen bestaan in het vóórkomen van diabetes mellitus, zowel wat betreft IDDM als NIDDM. Over de oorzaken van de verschillen tast men nog in het duister. Genetische verschillen verklaren slechts een gedeelte. Verschillen in blootstelling aan exogene determinanten spelen mogelijk een grotere rol.

Vooralsnog ontbreken betrouwbare trendgegevens over de prevalentie van diabetes mellitus.

Figuur 2.1: Prevalentie van diabetes in Nederland gestandaardiseerd naar de bevolking van 1990. Bron: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, 1993<sup>12</sup>



### 2.6.2 Incidentie

Incidentie-gegevens van 0-19 jarigen zijn afkomstig van het eerste landelijke incidentie-onderzoek, dat is uitgevoerd onder alle Nederlandse kinderartsen en internisten<sup>18</sup>. Aan hen is gevraagd om alle nieuwe gevallen van insulinegebruik bij 0-19 jarigen in de jaren 1978, 1979 en 1980 te registreren. Controle op de volledigheid (ascertainment) is verricht via de Diabetes Vereniging Nederland. De incidentie vanaf 20 jaar is, zoals de prevalentiecijfers, afkomstig van de Continue Morbiditeitsregistratie van het NIVEL en geregistreerd in de jaren 1980-1983<sup>10</sup>. Ook bij de incidentie wordt een toename met de leeftijd geconstateerd. Ook voor de incidentie geldt dat vanaf het 65 jaar diabetes mellitus vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomt. Gestandaardiseerd naar de Nederlandse bevolking in 1990 blijken jaarlijks circa 20.400 nieuwe gevallen van diabetes mellitus gediagnostiseerd te worden: 1,2 maal vaker onder vrouwen dan onder mannen (respectievelijk 1,5 per 1.000 en 1,3 per 1.000).

De incidentie van NIDDM is slechts van heel weinig landen bekend zodat een internationale vergelijking alleen mogelijk is aan de hand van prevalentie-gegevens. De gestandaardiseerde incidentie van IDDM per 1.000 personen in de leeftijdsklasse 0-14 jaar varieert van 0,005 in de Republiek van Korea tot 0,288 in Finland. Nederland neemt een tussenpositie in met een incidentie van 0,098<sup>19</sup>.

In Nederland is overtuigend aangetoond dat er sprake is van een toename van het aantal nieuwe patiënten (incidentie) met IDDM. Drykongen *et al*<sup>20</sup> berekenden uit een prevalentieonderzoek onder Nederlandse mannelijke rekruten geboren in 1960-1970, dat de gemiddelde jaarlijkse incidentie toenam met 4,4%. Op grond van het, op dezelfde wijze uitgevoerde, tweede landelijke incidentie-onderzoek wordt in de periode van 1978/1980 tot 1988/1990 bij 0-19 jarigen een incidentietoename van 21% geconstateerd<sup>21</sup>. Ook in andere landen neemt de incidentie toe, zij het met aanzienlijke verschillen in de mate waarin. Zo blijkt uit publikaties van de Diabetes Epidemiology Research International Study Group<sup>22</sup> dat de jaarlijkse incidentiestijging varieert van 2,8% in Noorwegen tot 10,1% in Nieuw-Zeeland. Het is niet duidelijk waardoor deze stijging wordt veroorzaakt. Vooral veranderingen in blootstelling aan exogene determinanten worden hiervoor verantwoordelijk gesteld.

Betrouwbare trendgegevens over de incidentie van NIDDM in Nederland ontbreken. Amerikaanse gegevens wijzen in de richting van een sterke toename van de incidentie van NIDDM na standaardisatie voor leeftijd en geslacht. Vergelijking van de gegevens van de Continue Morbiditeitsregistratie van het NIVEL uit de periode 1980-1983 met de voorlopige gegevens uit de periode 1990-1992, wijst eveneens in de richting van een sterke stijging.

### 2.6.3 Sterfte

In Nederland kan op basis van de doodsoorzakenstatistiek van het CBS een indruk verkregen worden van het aantal patiënten dat jaarlijks sterft met diabetes mellitus als primaire doodsoorzaak. Het blijkt dat in 1990 diabetes mellitus voor 2,0% (1.316 gevallen) en 3,8% (2.364 gevallen) bijdraagt aan de sterfte onder respectievelijk mannen en vrouwen. In de periode 1980-1990 blijkt de bijdrage van diabetes mellitus aan primaire doodsoorzaken 2,8 maal zo groot te zijn geworden. Deze toename lijkt volledig ten koste te zijn gegaan van de bijdrage van diabetes mellitus aan secundaire doodsoorzaken. Aangezien er geen aanwijzingen zijn om te veronderstellen dat diabetes mellitus als doodsoorzaak zo drastisch is gewijzigd, kan deze constatering berusten op veranderingen in codeergedrag van de arts en/of het CBS. Voorzichtigheid bij de interpretatie van de cijfers is daarom geboden. Zo wordt in buitenlandse onderzoeken beschreven, dat bij 25-77% van de overleden patiënten met diabetes mellitus de ziekte in het geheel niet op het doodsoorzakenformulier werd vermeld<sup>23</sup>. In Nederland wordt slechts in ongeveer de helft van de gevallen waarin diabetes mellitus vermeld wordt op het

doodsoorzaakaangifteformulier, deze aandoening door het CBS ook daadwerkelijk in de statistiek gecodeerd als doodsoorzaak<sup>24</sup>.

Er is een aantal buitenlandse onderzoeken dat een schatting geeft van de verkorting in levensverwachting vanaf het stellen van de diagnose diabetes vergeleken met de algemene bevolking. Deze verkorting bedraagt naar schatting 20-35%.

### 3 Etiologie en determinanten

In dit hoofdstuk zijn de etiologie en determinanten voor diabetes mellitus beschreven. Onder de etiologie wordt hier verstaan de mechanismen/processen die ertoe bijdragen dat de ziekte zich kan ontwikkelen. Factoren die bij deze mechanismen een rol spelen zijn determinanten. Er is getracht het verschil tussen de mechanismen van het ontstaan van diabetes mellitus en de factoren die hierbij een rol spelen zoveel mogelijk gescheiden te houden. Omdat de etiologie en determinanten dicht tegen elkaar aanleggen is dit niet altijd mogelijk.

#### 3.1 Etiologie

Alhoewel de mechanismen waarlangs *insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)* veroorzaakt wordt nog niet bekend zijn, komen er steeds meer aanwijzingen dat IDDM een auto-immuunziekte is. Bij een auto-immuunziekte treedt een afweerreactie tegen lichaamseigenstructuren op. Bij de auto-immuunreactie lijken T-cellen, één van de cellen van de afweerreactie, samen met factoren van het HLA-complex (zie paragraaf 3.2.1) een belangrijke rol te spelen. Er zijn aanwijzingen dat bij IDDM een combinatie van genetische factoren en doorgemaakte virale infectie kan leiden tot een afweerreactie tegen de insulineproducerende cellen in de alvleesklier (bêta-cellen van de Eilandjes van Langerhans). Deze bêta-cellen worden vernietigd waardoor de alvleesklier geen of nauwelijks nog insuline kan produceren. In paragraaf 3.2.1 zijn determinanten voor IDDM beschreven.

Factoren die bij een auto-immuunreactie geproduceerd worden zijn auto-antilichamen. In het serum van patiënten met IDDM zijn onder andere auto-antilichamen geïdentificeerd tegen de eilandjes van Langerhans (ICA), insuline (IAA) en het 64 kD/GAD eiwit, een specifiek eiwit in de bêta-cel<sup>25</sup>. Deze auto-antilichamen zijn aanwezig op het moment van diagnose van IDDM maar vaak ook al voor de klinische uiting van de ziekte (preklinische fase)<sup>26</sup>.

Van de geïdentificeerde auto-antilichamen is het auto-antilichaam gericht tegen het 64kD/GAD bêtacel-eiwit, de vroegste en meest sensitieve marker voor bêtacel destructie<sup>27,28</sup>. Deze auto-antilichamen zijn voor het eerst beschreven in 1982<sup>29</sup>. Het is aangetoond dat deze auto-antilichamen al aanwezig zijn voordat de ziekte klinisch tot uiting komt en dat deze auto-antilichamen consistent geassocieerd zijn met het ontstaan van IDDM bij patiënten in het voorstadium van diabetes dan auto-antilichamen tegen de eilandjes van Langerhans of insuline alleen. Auto-antilichamen tegen het 64kD/GAD bêtaceiwit zijn aanwezig bij 80-90% van de nieuw gediagnostiseerde patiënten.

Ook de mechanismen waarlangs *niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM)* wordt veroorzaakt zijn nog onopgehelderd. Het ontstaan van NIDDM wordt voorafgegaan door een periode waarin de glucosetolerantie verminderd is. Na kortere of langere tijd wordt de glucosetolerantie

zo slecht dat sprake is van NIDDM. Hoe het komt dat de glucosetolerantie verminderd is nog onduidelijk.

In 1962 heeft Neal de '*thrifty genotype*' hypothese geopperd<sup>30,31</sup>. Neal veronderstelt dat voor populaties die leven in een omgeving waar de aanwezigheid van voedsel sterk kan wisselen, een eigenschap hebben ontwikkeld om energie efficiënt op te slaan. Dit vergroot de kans op overleving in tijden van schaarste. Door de huidige overvloed aan voedsel leidt de bovengenoemde eigenschap tot obesitas en glucose-intolerantie. Proefdierexperimenten lijken deze hypothese te steunen.

In 1992 hebben Hales en Barker<sup>32</sup> een hypothese, genaamd de '*thrifty phenotype*' hypothese, gesuggereerd. Zij veronderstellen dat slechte voeding tijdens de zwangerschap en op jonge leeftijd cruciaal is voor de latere ontwikkeling en het functioneren van de bèta-cellen. Door de slechte voeding ontwikkelen de bèta-cellen zich niet optimaal waardoor de kans op het ontstaan van NIDDM wordt verhoogd.

Alhoewel de mechanismen waarlangs NIDDM wordt veroorzaakt nog niet bekend zijn, zijn er wel een aantal belangrijke determinanten bekend zoals leeftijd, genetische factoren, obesitas, voeding en lichamelijke activiteit. Deze determinanten zijn in *paragraaf 3.2.2* beschreven.

## **3.2 Determinanten**

### **3.2.1 Determinanten voor insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)**

Zowel endogene en exogene factoren zijn betrokken bij het ontstaan van IDDM. Erfelijke factoren spelen een rol bij het ontstaan van IDDM. Bij 15% van de nieuw gediagnostiseerde patiënten met IDDM komt IDDM bij verschillende leden van de familie voor. Ook komt IDDM vaker voor bij beide leden van een identieke tweeling. De *genetische concordantie* bij identieke tweelingen, het vóórkomen van IDDM bij beide leden van een tweeling, wordt geschat op 30-40%<sup>33</sup>.

De genetische predispositie wordt waarschijnlijk gevormd door verschillende genen, waarvan enkele genen waarschijnlijk binnen het HLA-gebied liggen en enkele genen hierbuiten. Het HLA speelt een rol bij de afweerreactie en is onderverdeeld in verschillende klassen. De sterkste genetische associatie bestaat tussen IDDM en genen van het klasse II HLA. Binnen het klasse II HLA worden verschillende typen genen onderscheiden waaronder DR- en DQ-genen. Een verdere onderverdeling binnen deze genen wordt aangegeven met een cijfer. De aanwezigheid van DR3 en/of DR4 genen verhoogt het risico op het ontstaan van IDDM. Meer dan 90% van de patiënten met IDDM bezitten één van deze genen of beide genen. Vooral het heterozygoot aanwezig zijn van deze genen (DR3/DR4)

komt vaak voor. In de algemene blanke populatie is het vóórkomen van deze genen ongeveer 60%. Niet iedereen met deze combinatie van genen zal diabetes ontwikkelen waardoor de aanwezigheid van deze genen waarschijnlijk niet de enige belangrijke determinant is. Andere kandidaatgenen, vooral binnen het DQ gebied van het HLA, zijn geopperd.

Buiten genen die het risico verhogen op het ontstaan van IDDM is er een gen gevonden dat bij verschillende rassen het risico verlaagd op het ontstaan van IDDM, namelijk DR2. Ook hier geldt dat er waarschijnlijk meerdere genen bij het verlagen van het risico op het ontstaan van IDDM betrokken zijn dan alleen DR2<sup>33</sup>.

Er wordt aangenomen dat alleen de *vatbaarheid* voor IDDM erfelijk bepaald is en dat er nog andere factoren belangrijk zijn bij het ontstaan van IDDM. Hierbij wordt vooral gedacht aan exogene factoren. Virussen, zoals het bofvirus<sup>34</sup> en rode hondvirus<sup>35</sup>, lijken een belangrijke exogene factor te zijn.

Er zijn ook aanwijzingen dat voeding een rol kan spelen bij het ontstaan van IDDM. Borstvoeding lijkt een beschermende werking te hebben en een voedingspatroon met een hoge inname van eiwitten, koolhydraten en nitrosamine-producerend voedsel lijkt het risico op het ontstaan van IDDM te verhogen<sup>12</sup>. Vooralsnog wordt verondersteld dat een combinatie van erfelijke en exogene factoren verantwoordelijk is voor het ontstaan van IDDM.

Het doel van de behandeling is de bloedglucosespiegel van de patiënt zoveel mogelijk het natuurlijke patroon te laten volgen. Dit gebeurt voornamelijk door het toedienen van insuline (*zie paragraaf 2.5*). Daarnaast is het van belang complicaties zoveel mogelijk te voorkómen. Hart- en vaatziekten is een veelvuldige voorkomende complicatie van diabetes. Leefstijlfactoren die hierbij een rol spelen zijn voeding en lichamelijke *inactiviteit*.

### **3.2.2 *Determinanten voor niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM)***

Met behulp van epidemiologisch onderzoek zijn verschillende belangrijke determinanten voor NIDDM geïdentificeerd. In *tabel 3.1* is een overzicht gegeven van de belangrijkste determinanten voor het ontwikkelen en het beloop van NIDDM. Met het effect op het beloop wordt het zich ontwikkelen van de ziekte en het optreden van complicaties ten gevolge van de ziekte bedoeld. Hierdoor kan het in de tabel aangegeven effect op het beloop verschillende eindpunten hebben. In *tabel 3.1* is aangegeven waar de determinant een effect op heeft.

De nadruk in dit rapport ligt op de beschrijving van de invloed van leefstijlfactoren op het ontstaan en het beloop van diabetes mellitus. De leefstijlfactoren zijn daarom uitgebreid beschreven

in paragraaf 3.2.2.1. Daarnaast zijn ook endogene factoren van invloed op het ontstaan van NIDDM. De endogene factoren zijn in deze paragraaf kort beschreven.

#### *Endogene factoren*

*Erfelijke factoren* lijken bij de etiologie van NIDDM een belangrijker rol te spelen dan bij de etiologie van IDDM. In families wordt clustering waargenomen van het vóórkomen van NIDDM en verslechterde glucose tolerantie. De kans op het ontwikkelen van NIDDM bij personen, waar bij de ouders NIDDM is vastgesteld, is 3 keer zo hoog als bij personen zonder familiale belasting<sup>36</sup>. De concordantie bij identieke tweelingen voor NIDDM, het vóórkomen van NIDDM bij beide leden van een tweeling, wordt geschat meer dan 90%<sup>12</sup>. Dit wijst er op dat genetische factoren een belangrijke rol spelen bij de etiologie. Het is nog niet duidelijk welk gen of welke genen verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van NIDDM. Ook is de wijze van overerving, dominante of recessieve overerving, nog niet bekend<sup>37</sup>. Het onderzoek naar het lokaliseren van het verantwoordelijke gen voor het ontstaan van NIDDM richt zich vooral op het insuline-gen (chromosoom 11, korte arm), het gen voor de insulinerceptor, de genen voor glucosetransport en het gen voor apolipoproteïn.

Een tweede endogene determinant die een rol speelt bij het ontstaan van NIDDM is *obesitas*. De relatie tussen obesitas en diabetes werd al opgemerkt in 1875 tijdens observationeel onderzoek, waarbij bleek dat tijdens een periode van voedselschaarste in Parijs de sterfte aan diabetes daalde. Ook tijdens de Eerste en Tweede Wereldoorlog is een verminderde sterfte aan diabetes waargenomen.

Met verschillende typen van epidemiologische onderzoek, waaronder case-controle onderzoek, cross-sectionele onderzoek en cohortonderzoek, is aangetoond dat obesitas een onafhankelijke risicofactor is voor het ontstaan van diabetes<sup>38</sup>. De relatieve risico's die gevonden zijn lopen uiteen van 1,5 tot 58. In het algemeen wordt het risico op het ontstaan van NIDDM bij aanwezigheid van obesitas 2 tot 3 maal zo groot geacht<sup>35</sup>. In Nederland is een relatief risico 2,4 gevonden voor het ontstaan van NIDDM in aanwezigheid van obesitas<sup>39</sup>. Verder is aangetoond dat het risico op het ontstaan van NIDDM toeneemt met de mate van overgewicht<sup>40</sup>.

Buiten obesitas, kan de *vetverdeling* over het lichaam een bijkomend risico geven voor het ontstaan van diabetes<sup>41</sup>. De vetverdeling kan onder andere gemeten worden door het bepalen van de middel/heup ratio. Het blijkt dat personen met meer vet in het abdomen (de buik) een hoger risico hebben op het ontstaan van diabetes dan personen met meer vet op de heupen (relatief risico=2,5).

Het mechanisme waarlangs obesitas het risico op het ontstaan van diabetes verhoogt is nog niet helemaal duidelijk. Obesitas verlaagt de sensitiviteit voor insuline die gepaard gaat met een lichte verhoging van de insulinesecretie. Vet dat in de buik geconcentreerd is, veroorzaakt insulineresistentie



met als gevolg een verhoogde insulinesecretie<sup>42</sup>. Bij een normale bèta-celfunctie kan een afname van de glucosetolerantie worden voorkómen door een toename van de insulinesecretie. Alleen indien sprake is van een gestoorde bèta-celfunctie, zoals in het geval bij NIDDM, zal de insulineresistentie niet kunnen worden gecompenseerd door een toename van de insulineproductie. Dit zal verhoging van de glucosewaarden tot gevolg hebben.

Tabel 3.2: Overzicht van de determinanten voor NIDDM

	Effect (+/-) <sup>1</sup>	Invloed op etiologie/ beloop	Bewijslast <sup>2</sup>	Relatief risico (95%-BI)	Referentie
<b>Endogene factoren</b>					
Erfelijke factoren	+	etiologie	++	3	36
Lichaamsgewicht					
Overgewicht	+	etiologie	++	2,4 <sup>3</sup>	39
Vetverdeling	+	etiologie	++	2,5	41
<b>Exogene factoren</b>					
<b>Leefstijlfactoren</b>					
Roken	+	etiologie	a	n.g. <sup>4</sup>	
	+	beloop <sup>5</sup>	++	n.a. <sup>6</sup>	
Lichamelijke activiteit	-	etiologie	++	0,7	36
	-	beloop <sup>7</sup>	+	n.a. <sup>6</sup>	
Voeding	+	etiologie	+	n.a. <sup>6</sup>	
	+	beloop <sup>7</sup>	+	n.a. <sup>6</sup>	
Overmatig alcoholgebruik	+	etiologie	a	n.g. <sup>4</sup>	
	+	beloop <sup>7</sup>	a	n.g. <sup>4</sup>	

<sup>1</sup> + is risicoverhogend; - is risicoverlagend.

<sup>2</sup> ++ = bewijslast is overtuigend; + = sterke aanwijzingen; a = aanwijzingen.

<sup>3</sup> Resultaat van Nederlands onderzoek. Algemeen wordt het relatief risico tussen de 2 en 3 geschat.

<sup>4</sup> n.g. = niet gegeven omdat er nog te weinig bewijslast is.

<sup>5</sup> Optreden van complicaties.

<sup>6</sup> n.a. = niet aanwezig.

<sup>7</sup> Ernst van de ziekte.

### 3.2.2.1 Leefstijlfactoren

#### Roken

Epidemiologisch onderzoek naar de rol van roken bij het ontstaan van NIDDM is beperkt. Zowel de Zutphen studie<sup>39</sup> als de "Nurses' Health Study"<sup>43</sup> rapporteerden een verhoogd risico op het ontstaan van NIDDM door het roken van respectievelijk meer dan 20 of 25 sigaretten per dag (Zutphen RR=3,3

95%BI=1,4-7,9<sup>a</sup>; Nurses' Health Study RR=1,4 95%BI=1,2-1,7<sup>a</sup>). Twee onderzoeken, de "Framingham Heart Study"<sup>44</sup> en de "Israeli Ischemic Heart Disease Project"<sup>45</sup> vonden geen verhoogd risico op het ontstaan van NIDDM bij rokers. Gezien de tegenstrijdige onderzoeksresultaten kan niet met zekerheid gesteld worden dat roken het risico op het ontstaan van NIDDM verhoogt. Misschien dat nieuw onderzoek uitsluitsel kan brengen.

Het effect van roken op het beloop van NIDDM is duidelijker. Roken speelt een rol bij het ontstaan van het overgrote deel van de complicaties die kunnen optreden (*zie tabel 4.2*)<sup>10</sup>.

#### *Lichamelijke inactiviteit*

Lichamelijke *inactiviteit* lijkt een onafhankelijke risicofactor voor NIDDM te zijn<sup>15</sup>. Biologisch onderzoek heeft aangetoond dat lichamelijke activiteit de sensitiviteit voor insuline verhoogt en de glucosetolerantie verbetert. Lichamelijke activiteit kan ertoe bijdragen het lichaamsgewicht te verlagen dat op zijn beurt bijdraagt aan het verbeteren van de glucosetolerantie. Ook zonder gewichtsafname leidt lichamelijke activiteit tot een verbeterde glucosetolerantie. Lichamelijke activiteit kan dus helpen NIDDM te verminderen door de glucosetolerantie te verbeteren. Bovendien helpt lichamelijke activiteit hypertensie, hypertriglyceridemie en hyperinsulinemie te voorkómen. Dit zijn drie belangrijke determinanten voor hart- en vaatziekten, een veelvuldig optredende complicatie van diabetes.

Epidemiologisch onderzoek naar de relatie lichamelijke activiteit en het optreden van NIDDM is nog weinig uitgevoerd. Wel zijn er indirecte aanwijzingen dat lichamelijke *inactiviteit* het ontstaan van NIDDM verhoogt. In de inactieve stedelijke gebieden is de prevalentie van NIDDM hoger dan in de actieve niet-stedelijke gebieden<sup>46,47</sup>. Bij sommige bevolkingsgroepen, zoals de Pima-indianen, waar de westerse leefstijl wordt overgenomen, is een toename van de incidentie van NIDDM te zien. Veranderingen in voedingsgewoonten maar ook verandering in de mate van lichamelijke activiteit spelen hierbij waarschijnlijk een rol<sup>48</sup>.

Helmrich *et al* hebben het verband bestudeerd tussen de mate van lichamelijke activiteit en het optreden van NIDDM bij bijna 6.000 mannelijke studenten van de universiteit van Pennsylvania<sup>36</sup>. Tijdens de follow-up periode van 1962 tot 1976 ontwikkelden 202 mannen NIDDM in 98.524 man-jaren. Mannen met een matige lichamelijke activiteit hadden een relatief risico van 0,90. Mannen met een hoge lichamelijke activiteit hadden een relatief risico van 0,69. Met elke 500 kcal lichamelijke activiteit per week is het risico 6% lager (RR=0,94; 95%-BI=0,90-0,98<sup>a</sup>). Na correctie voor versturende

---

<sup>a</sup> RR=relatief risico; 95%-BI=95%-betrouwbaarheidsinterval

variabelen als body mass index (BMI), hypertensie en familiale belasting bleek lichamelijke *inactiviteit* een onafhankelijke determinant voor NIDDM.

Manson *et al* hebben de incidentie van NIDDM vergeleken in een groep verpleegsters die wel of geen sport beoefenden<sup>49</sup>. Verpleegsters die sporten hadden een significant lager relatief risico van 0,83 (95%-BI=0,75-0,94<sup>b</sup>) op het ontwikkelen van NIDDM. Dit relatief risico is gecorrigeerd voor invloeden van leeftijd, body mass index en familiale belasting. Verder werd gevonden dat lichamelijke activiteit zowel een beschermend effect heeft bij vrouwen met overgewicht als bij vrouwen met een 'normaal' gewicht.

Bovenstaand onderzoek geeft duidelijke aanwijzingen dat lichamelijke activiteit als risicofactor kan gelden voor het ontstaan van NIDDM en wekt verwachtingen dat lichamelijke activiteit ook een gunstig effect heeft op het beloop. In dit kader is het van belang te weten hoeveel personen in Nederland regelmatig aan lichamelijke activiteit doen. In Nederland is in verschillende onderzoeken de mate van lichamelijke activiteit gemeten. De resultaten van deze onderzoeken zijn moeilijk te vergelijken doordat lichamelijke *inactiviteit* op verschillende manieren is gemeten en verschillende definities zijn gehanteerd<sup>12</sup>. Het algemene beeld is dat voor het vijftiende levensjaar de lichamelijke activiteit het hoogst is. Tussen het twintigste en vijfenzestigste levensjaar stijgt het percentage *inactieven* van ongeveer 20% naar 30%. Hierna stijgt lichamelijke *inactiviteit* sterk tot meer dan 80% bij mensen van 80 jaar en ouder. Voor alle leeftijdsklassen geldt dat vrouwen inactiever zijn dan mannen.

### Voeding

Voedingsgewoonten en bepaalde voedingscomponenten in het bijzonder lijken een rol te spelen bij het ontstaan van NIDDM. Het tot nu toe uitgevoerde onderzoek geeft aan dat in populaties waar in de loop der jaren overgegaan is van traditionele voeding (koolhydraten en vezelverrijkt) naar Westerse voeding (vezelarm en rijk aan verzadigd vet) de incidentie van NIDDM aanzienlijk is toegenomen. Daarnaast is er een relatie tussen voedingsgewoonten en het vóórkomen van obesitas, een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor NIDDM (zie paragraaf 3.2.2).

Voeding is ook van invloed op het beloop van NIDDM. Bij patiënten met NIDDM is de behandeling gericht op het stimuleren van voedingsgewoonten volgens de 'Richtlijnen Goede Voeding'<sup>50</sup>. Dit heeft enerzijds een gewichtreducerend effect en anderzijds een verbetering van het glucosemetabolisme tot gevolg. Het gebruik van specifieke voedingsmiddelen is overbodig<sup>51</sup>.

<sup>b</sup> RR= relatief risico; 95%-BI= 95%-betrouwbaarheidsinterval

Buiten onderzoek naar het effect van voedingsgewoonten zijn ook aparte *voedingscomponenten* bestudeerd, zoals koolhydraten, vezels, vetten, cholesterol, eiwitten en micronutriënten. Al in de jaren 30 suggereerde Himsworth dat het gebruik van koolhydraten in plaats van vet een gunstig effect heeft op het glucosemetabolisme<sup>52</sup>. Later onderzoek lijkt deze aanname te ondersteunen. Vaak gaat de inname van koolhydraten gepaard met de inname van voedingsvezels. In diverse experimenten bleek de inname van voedingsvezels een gunstig effect te hebben op het glucosemetabolisme van zowel diabetespatiënten als 'gezonde' personen. Koolhydraatrijke voeding kan echter ook hyperglykemische affecten hebben waardoor er niet zonder meer vanuit kan worden gegaan dat een koolhydraatrijke voeding gunstig is voor de glucosetofwisseling.

Een hoge vetconsumptie lijkt het risico op het ontstaan van NIDDM te verhogen. Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat in landen met een relatief vetrijk voedingspatroon de sterfte aan en de prevalentie van NIDDM groter is dan in landen met een vetarm voedingspatroon. Epidemiologisch onderzoek heeft een verband gevonden tussen vetinname en de glucosespiegel in het bloed<sup>53,54,55</sup>. Vooral verzadigde vetzuren lijken het risico op het ontstaan van NIDDM te verhogen<sup>38</sup>. Verzadigde vetzuren zijn ook van invloed bij patiënten met NIDDM. Bij een interventiestudie bleek dat bij patiënten met NIDDM waarbij in het dieet onverzadigde vetzuren waren vervangen door verzadigde vetzuren de bloedglucosespiegels omhoog gingen en meer insuline nodig was<sup>56</sup>.

In dierexperimenten is aangetoond dat visolie de gevoeligheid voor insuline verhoogt. Ook epidemiologisch onderzoek lijkt deze bevinding te bevestigen. In populaties die gewoonlijk een grote hoeveelheid vis consumeren, zoals Eskimos, komt NIDDM zeer weinig voor. Het is echter mogelijk dat hierbij ook andere factoren een rol spelen. Een onderzoek onder ouderen in Rotterdam toonde aan dat ouderen die gewoonlijk vis gebruikten een lager risico hadden op het ontstaan van glucose-intolerantie. Deze ouderen consumeerden gemiddeld één keer in de week vis<sup>57</sup>. De werking van zulke kleine hoeveelheden vis moet nog verder onderzocht worden al is wel aangetoond dat deze kleine hoeveelheden wel degelijk een biologisch effect kunnen hebben<sup>58</sup>.

Epidemiologisch onderzoek heeft nog niet het effect van eiwitten en micronutriënten (mineralen, spoorelementen en vitaminen) op het ontstaan van NIDDM kunnen aantonen. Wel is bekend dat bepaalde eiwitten de insulinesecretie stimuleren en dat een aantal micronutriënten een rol spelen bij het glucosemetabolisme.

Een gezonde voeding, een lage vetinname en een hoge inname van koolhydraten, heeft zowel effect op de bloedglucosespiegels van gezonde mensen als van patiënten met NIDDM. In Nederland is via de voedselconsumptiepeiling van 1992 getracht de consumptie van voeding te schatten<sup>59</sup>. Uit

de voedselconsumptiepeiling kwam naar voren dat de vetconsumptie in Nederland hoger is dan de richtlijnen namelijk 37 energieprocent versus 30-35 energieprocent voor totaal vet. De inname van koolhydraten en voedingsvezel was lager dan de richtlijn.

#### *Alcohol*

De rol van alcoholgebruik op het glucosemetabolisme en het ontstaan van NIDDM is in een klein aantal onderzoeken onderzocht. De resultaten van deze onderzoeken zijn niet eenduidig. Dat kan mede het gevolg zijn van verschillen in de niveaus van alcoholconsumptie tussen verschillende populaties. De Zutphen Studie<sup>39</sup>, een Nederlands onderzoek, en het onderzoek van Stampfer *et al*<sup>60</sup> hebben geen verband kunnen aantonen tussen alcoholgebruik en het ontstaan van NIDDM. Een onderzoek uitgevoerd in Parijs vond een duidelijk verband tussen overmatig alcoholgebruik en het ontstaan van NIDDM<sup>61</sup>. Holbrook *et al* vonden een verhoogd risico voor diabetes met een toenemend alcoholgebruik bij mannen met obesitas<sup>62</sup>. Op basis van de resultaten van bovengenoemde onderzoeken kunnen nog geen conclusies ten aanzien van de rol van alcoholgebruik op het ontstaan van NIDDM worden geformuleerd.

Overmatig alcoholgebruik (meer dan drie consumpties per dag) voor patiënten met NIDDM is af te raden omdat dit kan leiden tot een acuut tekort aan glucose in het bloed (*hypoglycemie*). Aanmatig alcoholgebruik kleven echter geen bezwaren.



## 4 Mogelijkheden voor preventie en aanbevelingen voor het beleid

Met behulp van de in hoofdstuk 3 beschreven stand van zaken ten aanzien van de determinanten voor diabetes mellitus zal in dit hoofdstuk worden ingaan op de mogelijkheden die daaruit voortvloeien voor primaire, secundaire en tertiaire preventie. In *figuur 4.1* zijn de verschillende typen preventie schematisch weergegeven. De volgende definities zijn hier gebruikt.

**Primaire preventie** is het voorkómen van nieuwe gevallen van de ziekte door het wegnemen van oorzakelijke factoren. De ziekte treedt dus niet op. Hieronder vallen collectieve preventie en het opsporen (en behandelen) van risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte.

*Collectieve preventie* is in principe gericht op de hele bevolking en omvat een pakket van preventieve maatregelen dat qua omvang uiteen kan lopen<sup>63</sup>. Voorbeelden hiervan zijn de 'stoppen met roken' campagnes, de 'Let op Vet' campagne en het Rijksvaccinatieprogramma voor het vaccineren van jonge kinderen tegen een aantal besmettelijke ziekten.

*Opsporing van risicofactoren* die van belang zijn voor het ontstaan van de ziekte wordt hier ook bij primaire preventie ingedeeld<sup>64,65,66</sup>. Een voorbeeld hiervan is het opsporen van hypercholesterolemie en hypertensie bij *gezonde* personen in het kader van de preventie van hart- en vaatziekten. Dit wordt ook wel gezien als een vorm van *secundaire preventie* (en screening of 'case-finding' genoemd<sup>67</sup>), maar bij de hier gekozen definitie valt het onder *primaire preventie*. In principe is er nog geen sprake van een aandoening en wordt getracht de oorzaken van de ziekte weg te nemen.

**Secundaire preventie** richt zich op het vroegtijdig ontdekken van de ziekte (vroeg diagnostiek). Het zo vroeg mogelijk stellen van de diagnose kan op twee manieren bewerkstelligd worden. Allereerst door het screenen van asymptomatische individuen (screening; case-finding). Ten tweede door herkenning van de ziekte zodra er symptomen zijn (het voorkómen van vertraging van de diagnose door de patiënt of arts (alerte symptoomherkenning)).

*Screening* (bevolkingsonderzoek) is een vorm van vroeg diagnostiek waarbij op het *oog gezonde personen* uit (delen van) de bevolking worden onderzocht op bepaalde afwijkende kenmerken, teneinde de ziekte op te sporen<sup>68</sup>. In Nederland zijn er verschillende voorbeelden van dit type screening zoals het screeningsonderzoek op aangeboren stofwisselingsziekten door middel van de hielprik, screening op borstkanker en screening op baarmoederhalskanker.

*Case-finding* ter opsporing van de ziekte heeft een meer individueel gericht karakter<sup>69</sup>. Case-finding betekent dat bij een patiënt die zich bij de arts met bepaalde klachten heeft gepresenteerd, ook door de arts actief gezocht wordt naar andere belangrijke aandoeningen waarvoor de patiënt op dat moment niet komt of waarover hij geen klachten heeft, maar waarvoor de patiënt een verhoogd risico heeft. Daarnaast wordt ook van case-finding gesproken als de ziekte min of meer bij toeval wordt

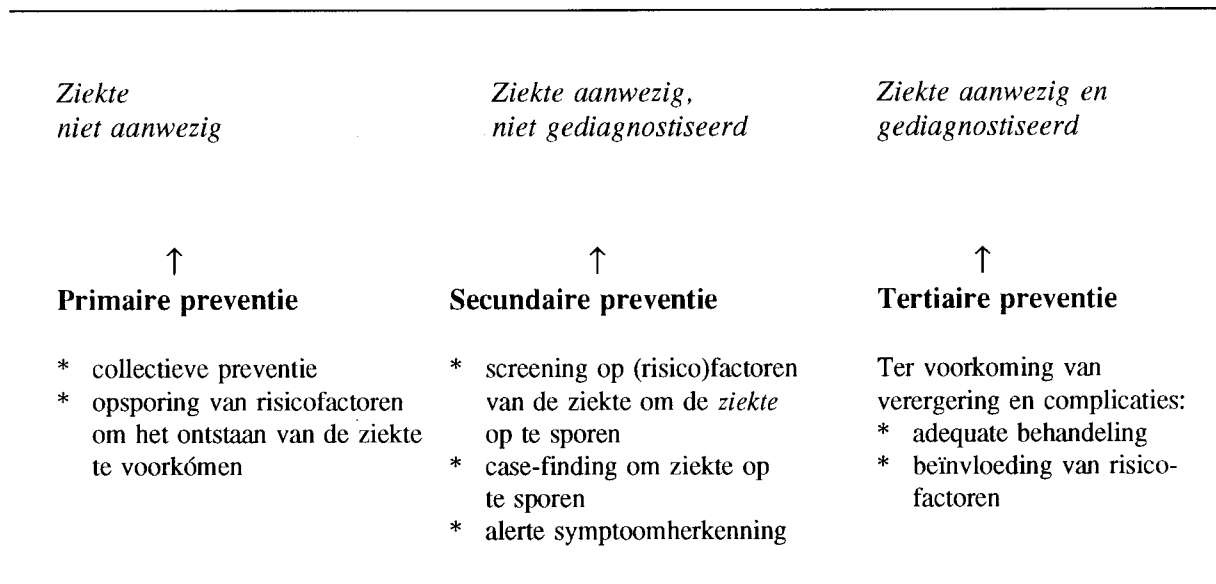
ontdekt doordat de patiënt bij consultatie van een arts als routine een scala van onderzoeken ondergaat, ongeacht het al of niet aanwezig zijn van klachten of risicofactoren<sup>70</sup>.

*Alerte symptoomherkenning* is een vorm van vroege diagnostiek waarbij de hulpverlener gericht is op het herkennen van symptomen die direct aan de ziekte zouden kunnen zijn gerelateerd. Een voorbeeld hiervan is het herkennen van herhaalde luchtwegklachten als CARA.

**Tertiaire preventie** is gericht op personen waarbij de aandoening al gediagnostiseerd is en heeft als doel het voorkómen van verergering van de ziekte en het voorkómen van complicaties<sup>71</sup>. Hieronder valt *adequate behandeling* en beïnvloeding van *risicofactoren voor verergering en/of complicaties*.

*Figuur 4.1: Schematische weergave van de definities van primaire, secundaire en tertiaire preventie.*

---



In dit rapport is ervoor gekozen in te gaan op mogelijkheden voor preventie van diabetes mellitus door middel van interventie op leefstijlfactoren zoals lichamelijke activiteit en voeding. Ziekte-gerelateerd gedrag zoals zelfzorg en compliance, dat zeker bij chronische ziekten ook onderdeel van de leefstijl vormt, wordt net als andere determinanten in de paragrafen over mogelijkheden voor preventie soms aangestipt, maar niet uitgebreid behandeld. De aanbevelingen voor het beleid zijn alleen gericht op de geselecteerde leefstijlfactoren.



## 4.1 Preventie van insuline afhankelijke diabetes mellitus (IDDM)

### 4.1.1 Mogelijkheden voor preventie van IDDM

De laatste jaren is veel vooruitgang geboekt in de kennis van de ontstaanswijze van IDDM. Er komen steeds meer aanwijzingen dat IDDM veroorzaakt wordt door een samenspel van genetische en omgevingsfactoren waardoor een auto-immuunreactie tegen de bèta-cellen in de alvleesklier kan ontstaan. Door de auto-immuunreactie worden de bèta-cellen vernietigd waardoor de alvleesklier geen insuline meer kan produceren. Op dat moment is er sprake van IDDM. *Primaire preventie* van IDDM heeft tot doel te voorkómen dat de auto-immuunreactie tot stand komt. Op het moment is dit echter nog niet mogelijk. Wel wordt er veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden voor een vaccin voor kinderen waardoor de auto-immuunreactie niet tot ontwikkeling kan komen. Indien het mogelijk blijkt zo'n vaccin te ontwikkelen is het de vraag wie voor vaccinatie in aanmerking moeten komen. Zo kan gekozen worden voor vaccinatie van alle kinderen of voor vaccinatie van personen met een verhoogd risico op het ontstaan van IDDM. Kortom, primaire preventie van IDDM komt dichterbij maar er is nog veel onderzoek nodig voordat primaire preventie werkelijk mogelijk zal zijn.

*Secundaire preventie* richt zich op het vroegtijdig ontdekken van de ziekte (vroegdiagnostiek). Het zo vroeg mogelijk stellen van de diagnose kan op twee manieren bewerkstelligd worden, namelijk door het screenen van asymptomatische individuen of door herkenning van de ziekte zodra er symptomen zijn. Voor de beoordeling van secundaire preventie in de vorm van screening gelden nog steeds onverkort de criteria van Wilson en Jungner. De belangrijkste criteria zijn dat er een goede behandeling en een goede screeningstest aanwezig moeten zijn<sup>72</sup>. Op dit moment heeft het in een zo vroeg mogelijk stadium diagnostiseren van IDDM het voordeel dat zo snel mogelijk een goede insuline-instelling kan worden bereikt waardoor de patiënt zich goed voelt en het risico op het ontstaan van complicaties wordt verminderd. Veel onderzoek wordt gedaan naar de ontwikkeling van immuuntherapieën om de auto-immuunreactie onder controle te krijgen zodat zoveel mogelijk bèta-cellen behouden blijven. De resultaten van klinische trials met immuuntherapieën bij nieuwe patiënten met diabetes lijken erop te wijzen dat het met deze therapie mogelijk is de insulinesecretie en daarmee een gedeelte van de bèta-cellen te behouden. Deze behandeling heeft echter veel bijwerkingen ten gevolge van de immuunsuppressie. Als de effectiviteit van deze immuuntherapieën is bewezen is het van belang patiënten met IDDM in een zo vroeg mogelijk stadium te behandelen zodat zoveel mogelijk bèta-cellen behouden kunnen blijven.

Naast de ontwikkeling van immuuntherapieën is het van belang dat personen met een verhoogd risico geïdentificeerd kunnen worden. Familieleden van patiënten met IDDM hebben een verhoogd risico. Echter bij 85% van de nieuwe gevallen van IDDM komt IDDM niet voor in de familie zodat gezocht wordt naar andere manieren om personen met een verhoogd risico te identificeren. Bij patiënten met IDDM komen verschillende auto-antilichamen voor (*paragraaf 3.1*). Onderzocht wordt of deze auto-antilichamen bij nog gezonde personen kunnen voorspellen of zich IDDM gaat ontwikkelen. Niet iedereen bij wie deze auto-antilichamen aanwezig zijn, ontwikkelt IDDM. Daarom wordt gezocht naar andere en betere methoden om het ontstaan van IDDM te kunnen voorspellen.

Net als bij primaire preventie lijken de mogelijkheden voor secundaire preventie wel dichterbij te komen maar is nog veel onderzoek nodig voordat secundaire preventie toepasbaar kan worden.

Op dit moment biedt *tertiaire preventie* van IDDM de meeste mogelijkheden. De behandeling is gericht op het regelen van de bloedglucosewaarde en, mede daardoor, het voorkómen van complicaties. Het regelen van de bloedglucosewaarde gebeurt door toediening van insuline (*zie paragraaf 2.5*). Hiernaast worden ook voedingsadviezen gegeven (gezonde voeding). Lichamelijke activiteit is voor patiënten met IDDM aan te raden. Vooraf dient de arts de patiënt voor te lichten zodat voorkómen kan worden dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt. Lichamelijke activiteit heeft geen invloed op het ontstaan van IDDM maar heeft net zoals bij gezonde mensen een positieve werking op de algemene gezondheid en helpt mogelijk complicaties te voorkómen. Door een goede regulatie van insuline lijken complicaties minder vaak op te treden<sup>73</sup>. Bij IDDM en NIDDM treden nagenoeg dezelfde complicaties op. In *paragraaf 4.2.3.1* zal hierop worden ingegaan.

#### 4.1.2 *Beleid ten aanzien van preventie van IDDM*

In het RGO-rapport 'Advies chronische aandoeningen: Prioriteiten voor onderzoek' wordt gesteld dat het onderzoek naar de etiologie en pathogenese van diabetes prioriteit heeft<sup>74</sup>. Dit geldt vooral voor het onderzoek betreffende IDDM omdat verwacht wordt dat dit op de middellange termijn uitzicht biedt op resultaten voor *primaire preventie* en vroege behandeling (*secundaire preventie*). Het herkennen van IDDM in een zo vroeg mogelijk stadium kan in de toekomst misschien van belang zijn als een effectieve immuuntherapie is ontwikkeld. Het is dan misschien mogelijk genoeg bèta-cellen te redden waardoor insuline nog in voldoende mate kan worden geproduceerd.

In 1989 is tijdens een conferentie, belegd door de Europese regio van de International Diabetes Federation (IDF) en de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO), de Saint Vincent Declaration opgesteld<sup>75</sup>. In de verklaring wordt aan de regeringen, gezondheidsorganisaties en patiëntenverenigingen in alle Europese landen de grootst mogelijke inspanning gevraagd om de zorg

van patiënten met diabetes, zowel IDDM en NIDDM, te verbeteren, complicaties te voorkómen, sociale discriminatie op te heffen en educatie te bevorderen. In 1992 zijn de doelstellingen van de Saint Vincent Declaration uitgewerkt. Eén van de belangrijke onderdelen is dat elk land een nationaal plan opstelt dat zich richt op diabetes mellitus. In Nederland streeft het Nationaal Diabetes Platform (NDP) naar uitvoering van de Saint Vincent Declaration. Het uitgangspunt van het NDP bij de formulering van een actieplan voor Nederland wordt gevormd door het uiteindelijke doel van de declaratie: een zorgsysteem, waardoor een zo normaal mogelijke positie van de mens met diabetes in de maatschappij wordt bereikt<sup>76</sup>. In het kader van een goede diabeteszorg zijn zowel primaire, secundaire en tertiaire preventie van belang. Voor IDDM zijn de doelstellingen gericht op tertiaire preventie. In *paragraaf 4.2.3.2* is het beleid ten aanzien van *tertiaire preventie* beschreven omdat hierin geen onderscheid tussen IDDM en NIDDM hoeft te worden gemaakt.

## **4.2 Preventie van niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus (NIDDM)**

### **4.2.1 Primaire preventie van NIDDM**

#### *4.2.1.1 Mogelijkheden voor primaire preventie van NIDDM*

In 1921 probeerde Joslin<sup>77</sup> al de aandacht te vestigen op de primaire preventie van NIDDM. Hij wilde zich vooral concentreren op interventies gericht op het verminderen en voorkómen van obesitas. De hypothese dat primaire preventie door middel van interventie op obesitas mogelijk is, is nog steeds niet in een populatie-onderzoek getest. Buiten deze roep om preventie van NIDDM is weinig actie ondernomen om de primaire preventie van NIDDM te ontwikkelen<sup>78</sup>.

Aannemende dat primaire preventie mogelijk is zijn er in het algemeen twee strategieën waarmee het voorkómen van het optreden van NIDDM verwezenlijkt zou kunnen worden. Ten eerste is er de *populatiebenadering*, waarbij de nadruk ligt op veranderingen in leefstijlfactoren van de hele populatie. Een andere mogelijkheid is de *'high-risk'* benadering, waarbij alleen groepen van mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van NIDDM benaderd worden. Welke preventie-strategie uiteindelijk de voorkeur heeft maakt geen verschil voor de vraag waarop de preventie gericht is. Zoals beschreven in *paragraaf 3.2.1* spelen genetische factoren een duidelijke rol in het ontstaan van NIDDM. Genetische factoren zijn echter niet te beïnvloeden zodat primaire preventie zich vooral zal

richten op veranderingen in leefstijlfactoren. Wel kunnen genetische factoren van belang zijn voor de bepaling van de 'high-risk' populatie.

Leefstijlfactoren die met het ontstaan en/of beloop van NIDDM in verband worden gebracht zijn lichamelijke *inactiviteit*, voeding en alcoholgebruik (*paragraaf 3.2.1.1*). De bewijslast ten aanzien van alcoholgebruik is nog zwak, waardoor hierover nog geen harde conclusies kunnen worden getrokken.

Lichamelijke *inactiviteit* lijkt een onafhankelijke risicofactor voor NIDDM te zijn. Verschillende recente epidemiologische onderzoeken hebben een verhoogd risico gevonden voor het ontwikkelen van NIDDM indien er sprake is van lichamelijke *inactiviteit*.

De Westerse voeding, gekenmerkt door veel verzadigd vet en een hoge energie-inname lijkt een rol te spelen bij het ontstaan van NIDDM (*paragraaf 3.2.1.1*). Ook is ongezonde voeding van invloed op het ontstaan van obesitas, een andere onafhankelijke determinant voor het ontwikkelen van NIDDM.

Theoretisch gezien zou interventie op de leefstijlfactoren voeding en lichamelijke activiteit het ontstaan van NIDDM kunnen voorkómen. Hoe dit in de praktijk uitpakt is nog niet onderzocht. Middels pilotstudies bij 'high-risk' populaties kan het effect van interventie op leefstijlfactoren op het ontstaan van NIDDM worden geëvalueerd. Naar aanleiding van de resultaten van deze onderzoeken kunnen verdere stappen ondernomen worden.

Zowel lichamelijke *inactiviteit* als ongezonde voeding zijn ook risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Vanuit dit oogpunt kunnen grootschalige preventieprojecten die zich richten op de risicofactoren voor hart- en vaatziekten ook effectief zijn in de primaire preventie van NIDDM. In deze programma's wordt echter niet duidelijk naar voren gebracht dat voldoende lichamelijke activiteit en gezonde voeding ook een gunstige werking hebben op het voorkómen van NIDDM.

#### 4.2.1.2 *Beleid ten aanzien van primaire preventie van NIDDM*

Naar aanleiding van de Saint Vincent Declaration heeft het Nationaal Diabetes Platform richtlijnen voor de preventie van IDDM en NIDDM opgesteld, waaronder richtlijnen voor primaire preventie.

Richtlijn van het Nationaal Diabetes Platform is dat de primaire preventie uit het oogpunt van efficiëntie een onderdeel zal moeten zijn van het totaal aan GVO-activiteiten van (andere) chronische ziekten. Een andere reden voor integratie van GVO-activiteiten is dat hart- en vaataandoeningen en diabetes een belangrijk aantal risicofactoren delen. Bij primaire preventie moet aan deze factoren, voeding en lichamelijke activiteit, en aan familiale belasting extra aandacht geschonken worden. Bijzondere attentie is geboden bij families, waarbinnen veelvuldig vóórkomen van diabetes of hart-

en vaatziekten bekend is in combinatie met obesitas<sup>75</sup>. De Nederlandse overheid onderschrijft de doelstellingen van de Saint Vincent Declaration en de noodzaak om deze te implementeren<sup>12</sup>.

#### 4.2.2 *Secundaire preventie van NIDDM*

##### 4.2.2.1 *Mogelijkheden voor secundaire preventie van NIDDM*

Secundaire preventie richt zich op het vroegtijdig ontdekken van NIDDM. Dit kan door het screenen van asymptomatische individuen of door het herkennen van de ziekte zodra er symptomen zijn. In 1968 formuleerden Wilson en Jungner criteria waaraan voldaan moet zijn voordat met een screeningscampagne van start kan worden gegaan<sup>72</sup>. In deze paragraaf zullen de criteria nagelopen worden, met name gericht op het vroegtijdig ontdekken van patiënten met NIDDM.

Het *eerste criterium* is dat de aandoening waarop men screent een belangrijk gezondheidsprobleem is. NIDDM is een aandoening die vooral op oudere leeftijd voorkomt. De laatste jaren is gebleken dat niet iedereen met NIDDM ook als zodanig gediagnostiseerd is. In Amerika voldoet 6,8% van de volwassenen in de leeftijdsklasse 20-74 jaar aan de criteria voor NIDDM. Hiervan is 3,4% ook als zodanig gediagnostiseerd. Hieruit blijkt dat 50% van alle diabetespatiënten niet gediagnostiseerd is<sup>15</sup>. Ook in Nederland blijkt uit voorlopige resultaten van Mooy *et al* dat de helft van de NIDDM-patiënten niet gediagnostiseerd is<sup>16</sup>. Dit lijkt voor elke leeftijdsklasse ongeveer hetzelfde te zijn<sup>15</sup>. Omdat NIDDM vooral op oudere leeftijd voorkomt is in deze groep het *aantal* mensen met niet-gediagnostiseerde NIDDM het grootst.

Ten gevolge van NIDDM kunnen ernstige complicaties optreden zoals het uitvallen van de nierfunctie, het optreden van blindheid en het aantasten van de bloedvaten dat onder andere kan leiden tot hart- en vaatziekten. Ook bij personen met niet-gediagnostiseerde NIDDM treden vaak complicaties op. Vaak (20% van de patiënten met NIDDM<sup>11</sup>) wordt de diagnose pas gesteld als de patiënt zich met complicaties van NIDDM bij de arts meldt. Uit bovenstaande blijkt dat NIDDM een belangrijk gezondheidsprobleem is, mede door het veelvuldig optreden van complicaties.

Het *tweede criterium* stelt dat er een algemeen aanvaarde behandeling is voor patiënten waarbij NIDDM ontdekt wordt. Dat is het geval. De behandeling is gericht op het normaliseren van de bloedglucosewaarden door het verminderen van overgewicht, het stimuleren van gezonde voeding, het bevorderen van lichamelijke activiteit en het voorschrijven van orale bloedglucose-verlagende middelen alsmede het voorkómen van complicaties. Als dit niet voldoende effect heeft wordt overgegaan op het toedienen van insuline.

Het *derde criterium* is dat er voldoende faciliteiten aanwezig zijn voor nadere diagnostiek en behandeling. Ook dat is het geval. De diagnose van NIDDM wordt vaak door de huisarts vastgesteld door het bepalen van de (nuchtere) bloedglucosespiegel. Verder is het beleid erop gericht dat huisartsen patiënten met NIDDM behandelen. Als overgegaan wordt op actieve opsporing van patiënten met NIDDM zullen waarschijnlijk de huisartsen hierbij een belangrijke rol spelen.

Als *vierde criterium* moet er een latent of vroeg-symptomatisch stadium zijn. Bij patiënten met NIDDM is de glucosetolerantie in de loop der tijd zodanig verminderd dat er op een bepaald moment sprake is van NIDDM. Er is echter nog weinig bekend over het percentage mensen met verminderde glucosetolerantie dat later NIDDM ontwikkelt. De overgang van verminderde glucosetolerantie naar NIDDM is sterk afhankelijk van de leeftijd en van de mate van verminderde glucosetolerantie. In onderzoeken, uitgevoerd in de Verenigde Staten en Groot-Brittannië, is gevonden dat jaarlijks 2-3% van de mensen met verminderde glucosetolerantie diabetes ontwikkelt<sup>79</sup>. Verder blijkt dat in populaties waar de incidentie van diabetes niet zo hoog is, ongeveer 50% van de mensen met verminderde glucosetolerantie na 10 jaar follow-up weer een normale glucosetolerantie te hebben<sup>8</sup>. Gezien voorgaande onderzoeksresultaten lijkt het niet wenselijk om louter op het voorstadium van NIDDM, verminderde glucosetolerantie, te gaan screenen. Screening op en behandeling van verminderde glucosetolerantie zou tot gevolg hebben dat grote groepen mensen onnodig worden behandeld. Daarnaast is nog onvoldoende duidelijk of behandeling van verminderde glucosetolerantie het ontstaan van NIDDM en complicaties voorkomt.

Het *vijfde criterium* vereist dat er een geschikte diagnosetest beschikbaar moet zijn. In epidemiologisch onderzoek wordt veel gebruik gemaakt van de orale glucosetolerantietest. Deze test is erg belastend. In de praktijk wordt deze test dan ook niet vaak gebruikt. De huisarts volstaat met het meten van de (nuchtere) bloedglucosewaarde. Nederlands onderzoek geeft aan dat meting van de nuchtere glucosespiegel een goed instrument is als eerste test voor de diagnose diabetes mellitus<sup>9</sup>. Als deze waarde sterk afwijkt zal nader onderzoek moeten en kunnen plaatsvinden. De bloedglucose kan door bloedafname simpel bepaald worden en de bepaling is voor de persoon niet belastend. Daarmee is voldaan aan het *zesde criterium*, dat de test acceptabel moet zijn voor de bevolking.

Het *zevende criterium* stelt dat het natuurlijke beloop van de aandoening, inclusief de ontwikkeling van latente fase tot duidelijke ziekte, voldoende bekend moet zijn. Het beloop van NIDDM is voldoende bekend om patiënten die door middel van screening geïdentificeerd worden, goed te kunnen begeleiden.

Het *achtste criterium* betreft de vaststelling wie als patiënt behandeld gaat worden. Zoals bij criterium 5 is gebleken, is het niet wenselijk op verminderde glucosetolerantie te gaan screenen en behandelen. Alleen personen met NIDDM dienen als patiënt behandeld te worden.

De kosten van een screeningsprogramma moeten verantwoord zijn (*criterium 9*). Hierover is nog weinig bekend. Onderzoek naar theoretische kosten/effectiviteit zal hiervan een eerste schatting mogelijk moeten maken.

Het *laatste criterium* is dat de behandeling van NIDDM in een vroeger stadium het beloop en de prognose gunstig beïnvloedt. Bij IDDM lijkt vroege opsporing tot een daling van het optreden van complicaties te leiden<sup>73</sup>. De verwachting is dat dit ook bij NIDDM van toepassing is. Resultaten van prospectieve onderzoeken, zoals de UK Prospective Diabetes Study<sup>80</sup>, zullen hierover te zijner tijd wellicht meer duidelijkheid verschaffen.

*Concluderend* kan voor screening op NIDDM, in het algemeen, in voldoende mate aan de criteria van Wilson en Jungner worden voldaan. Er blijven echter nog enkele belangrijke vragen open. Naast de mogelijkheid om te kunnen screenen op NIDDM is het van belang te bepalen *wie* voor screening in aanmerking komen. NIDDM komt, zowel gediagnostiseerd als niet-gediagnostiseerd, vooral voor bij ouderen. Vanaf 45 jaar begint de incidentie van NIDDM sterk toe te nemen. Harris heeft geprobeerd een screeningspopulatie te definiëren aan de hand een aantal bekende risicofactoren voor NIDDM (*zie tabel 4.1*)<sup>81</sup>. Als referentiepunt kiest Harris screening van iedereen tussen de 20 en 75 jaar. Indien deze groep zou worden gescreend zal 3,4% niet-gediagnostiseerde NIDDM worden gevonden. Dit zijn alle mensen met niet-gediagnostiseerde NIDDM in deze leeftijdsklasse. Dit aantal wordt op 100% gesteld. Als de leeftijdsgroep beperkt wordt tot 45-75 jaar betreft dit 53% van de leeftijdsgroep 20-75, zodat in totaal 93% van de mensen met niet-gediagnostiseerde NIDDM in de leeftijdsklasse 20-75 jaar wordt gevonden. In *tabel 4.1* zijn nog andere varianten doorgerekend. Welke populatie de beste is om te screenen hangt af van welk eindresultaat met de screening moet worden bereikt. Bovendien moeten de kosten die met een screening gepaard gaan in de afweging betrokken worden. Onderzoek naar de kosten-effectiviteit van screening van NIDDM kan een duidelijker beeld geven.

#### 4.2.2.2 *Beleid ten aanzien van secundaire preventie van NIDDM*

In de Saint Vincent Declaration en de richtlijnen van het NDP wordt ten aanzien van secundaire preventie een andere definitie gehanteerd (het voorkómen van het optreden van complicaties) dan in dit rapport gebruikt wordt (het opsporen van diabetes voordat de 'patiënt' zich van de ziekte bewust is). De doelstelling van het NDP ten aanzien van secundaire preventie is daarom in *paragraaf 4.2.3.2*

beschreven. Voor zover bekend is er op dit moment geen specifiek beleid ten aanzien van secundaire preventie van NIDDM.

Tabel 4.1: Screening van niet-gediagnostiseerde NIDDM in de Verenigde Staten  
Bron: Harris, 1989<sup>15</sup>

Screeningsgroep	Percentage van alle personen tussen de 20 en 75 jaar	Percentage personen met niet-gediagnostiseerde NIDDM in de betreffende klasse	Percentage niet-gediagnostiseerden dat gevonden wordt
Leeftijd 20-74	100	3,4	100
Leeftijd 40-74	53	6,3	93
Leeftijd 20-74 en familiale belasting van diabetes	24	5,7	37
Leeftijd 20-74 en PGG <sup>1</sup> $\geq$ 120%	34	6,7	64
Leeftijd 40-74 en PGG <sup>1</sup> $\geq$ 120%	22	10,0	61
Leeftijd 40-74 en PGG <sup>1</sup> $\geq$ 140%	8	16,2	37
Leeftijd 40-74 en PGG <sup>1</sup> $\geq$ 140% en familiale belasting van diabetes	3	28,5	20

<sup>1</sup> PGG=Percentage van het gewenste gewicht

### 4.2.3 Tertiaire preventie van NIDDM

#### 4.2.3.1 Mogelijkheden voor tertiaire preventie van NIDDM

De mogelijkheden voor tertiaire preventie komen voor IDDM en NIDDM sterk overeen. Een belangrijk onderdeel van de behandeling is de bloedglucosewaarde op een normaal niveau te brengen en te houden. Voor IDDM gaat dat hoofdzakelijk door toediening van insuline in combinatie met voedings- en bewegingsadviezen. Voor NIDDM wordt in eerste instantie geprobeerd via voedingsveranderingen en lichamelijke activiteit de bloedglucosewaarden te normaliseren. Als dit niet tot voldoende resultaat leidt, worden ook medicijnen voorgeschreven.



In tabel 4.2 zijn de meest voorkomende complicaties met de daarbij behorende risicofactoren weergegeven. Bij bijna alle complicaties spelen hoge bloeddruk en roken een rol. Bij tertiaire preventie zullen dus nieuwe medicijnen tegen hoge bloeddruk en anti-rookadviezen waarschijnlijk een belangrijke plaats innemen. De diabetische voet en retinopathie zijn twee complicaties die met relatief weinig inspanning kunnen worden voorkómen. Door regelmatige inspectie van de voeten en het dragen van goed schoeisel kunnen amputaties worden voorkómen. Ten aanzien van de preventie van blindheid is regelmatige controle van de ogen van belang.

Veel onderzoek naar het effect van interventie op leefstijlfactoren op het beloop van NIDDM is niet voor handen. In de Malmö feasibility-studie is gedurende zes jaar geïntervenieerd op de leefstijlfactoren voeding en lichamelijke activiteit bij 41 personen met NIDDM en 118 personen met een verslechterde glucosetolerantie<sup>82</sup>. In de geïntervenieerde groepen daalde het lichaamsgewicht en verbeterde de lichamelijke conditie. In het eerste jaar van de interventie daalde het lichaamsgewicht en verbeterde de lichamelijke conditie het meest, maar ook na 6 jaar interventie en follow-up waren deze parameters nog steeds beter dan bij de start van het onderzoek. In de controlegroepen vond een stijging van het lichaamsgewicht plaats en verslechterde de lichamelijke conditie. Na 6 jaar follow-up had meer dan 50% van de personen met een verminderde glucosetolerantie weer een normale glucosetolerantie. Ook bij meer dan 50% van de patiënten met NIDDM kon na 6 jaar follow-up geen verhoogde glucosewaarde meer gemeten worden. De resultaten van deze studie geven aan dat interventie op leefstijlfactoren een gunstig effect kan hebben op het beloop van NIDDM.

#### 4.2.3.2 *Het beleid ten aanzien van tertiaire preventie voor NIDDM*

In de Saint Vincent Declaratiom is het voorkómen van complicaties ten gevolge van diabetes een belangrijke doelstelling (*tertiaire preventie*). Het voorkómen van complicaties zal bijdragen aan verbetering van de kwaliteit van leven. Verder is in de notitie Chronisch-zieken beleid het beleid voor chronisch zieken, waaronder ook diabetespatiënten, voor de jaren 1991-1994 geformuleerd<sup>83</sup>. Een belangrijke doelstelling hierin is verbetering van de zorg waardoor de kwaliteit van leven kan verbeteren.

Tabel 4.2: Weergave van de belangrijkste, bekende risicofactoren voor de verschillende complicaties (mede) ten gevolge van diabetes mellitus

Bron: STG, 1990<sup>10</sup>

Risicofactor Complicatie	vetstof- wisselings stoornis	hypertensie	roken	obesitas	duur DM	type DM	hyper- glyce- mie
Coronaire hartziekten	+	+	+	+	+	-	-
Cerebrovasculair accident	-	+	+	-	+	-	-
Perifere vaatstoornis	-	+	+	-	+	-	-
Diabetische voet	-	+	+	-	+	?	+
Neuropathie	-	-	-	-	+	?	+
Nephropathie	-	+	+	-	+	+	+
Retinopathie	-	+	?	-	+	+	+
Cataract	-	-	-	-	-	-	-

+ = van invloed; - = minder van invloed/geen invloed; ? = niet bekend/onduidelijk;

### 4.3 Aanbevelingen voor het beleid gericht op leefstijlfactoren

#### 4.3.1 Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van IDDM

Het onderzoek naar het ontstaan en determinanten van IDDM heeft de laatste jaren grote vorderingen gemaakt. Continuering van dit onderzoek kan op de middellange termijn resultaten geven die bruikbaar zijn voor primaire en secundaire preventie. Gezondheidswinst kan dan worden behaald doordat de ziekte niet meer of in mindere mate optreedt.

Tertiaire preventie bij IDDM is gericht op dezelfde factoren als bij NIDDM en is beschreven in paragraaf 4.3.2.

#### 4.3.2 Aanbevelingen voor het beleid ten aanzien van NIDDM

Gezien de huidige stand van de kennis over de risicofactoren voor NIDDM lijkt het mogelijk om door interventie op leefstijlfactoren het ontstaan van NIDDM te vertragen of misschien zelfs te voorkómen. Ook gezien de doelstellingen van de Saint Vincent Declaration lijkt stimulatie van primaire preventie

op zijn plaats. Primaire preventie van NIDDM zal zich vooral moeten richten op een gezonde voeding en beweging. Dit zijn nu al belangrijke punten voor preventie voor andere ziekten zoals hart- en vaatziekten. Daarnaast zou middels pilotstudies bij 'high-risk' populaties het effect van veranderingen in leefstijlfactoren op het ontstaan van NIDDM kunnen worden geëvalueerd.

Het ligt voor de hand bij NIDDM aan de mogelijkheden van screening te denken (secundaire preventie). Onderzoek heeft aangetoond dat ongeveer 50% van de personen met NIDDM niet gediagnostiseerd is. Dit is een aanzienlijk percentage, te meer daar de aandoening geen onschuldige ziekte is. Vaak (bij circa 20% van de patiënten<sup>11</sup>) wordt de diagnose NIDDM pas gesteld op het moment dat de patiënt zich met complicaties bij de arts meldt. Door het bepalen van de nuchtere glucosespiegel kunnen huisartsen patiënten met NIDDM diagnostiseren. In geval van twijfel kunnen nadere onderzoeken helpen bij de diagnose. De behandeling is gericht op veranderingen in voedingsgewoonten en lichamelijke activiteit met als doel de bloedglucosespiegel te normaliseren en complicaties te voorkómen. Of het actief opsporen van patiënten met NIDDM tot gezondheidswinst zal leiden is nog onduidelijk. Bij patiënten met IDDM is wel aangetoond dat door een goede instelling het aantal complicaties daalt<sup>73</sup>. Resultaten van prospectief onderzoek, zoals de UK Prospective Diabetes Study<sup>80</sup>, kunnen hierop te zijner tijd wellicht antwoord geven. Huisartsen lijken de meest aangewezen personen om de actieve opsporing van patiënten met NIDDM vorm te geven. Binnen welke groep van de bevolking actieve opsporing plaats zal moeten vinden en wat de kosten-effectiviteit is, moet nog nader onderzocht worden. Alhoewel er nog zeker vragen onbeantwoord zijn met betrekking tot de preventie van NIDDM lijkt secundaire preventie toch aan te bevelen met name gericht op high-risk groepen.

Het zoveel mogelijk normaliseren van de bloedglucosespiegel en het voorkómen van complicaties ten gevolge van diabetes zijn de belangrijkste speerpunten in de behandeling (*tertiaire preventie*). In de Saint Vincent Declaration is het voorkómen van complicaties een belangrijke doelstelling. Voor beide doelen is het van belang dat voedingsgewoonten volgen de 'Richtlijnen Goede Voeding' worden aangenomen en dat lichamelijke activiteit een onderdeel van het dagelijks leven wordt. Onderzoek uit Zweden geeft aan dat na 6 jaar follow-up, door middel van interventie op voedingsgewoonten en lichamelijke activiteit, bij meer dan 50% van de patiënten met NIDDM de glucosewaarden tot normale niveaus terug gebracht waren. Ook was het aantal opgetreden complicaties lager dan in de controle-groep<sup>82</sup>. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt niet rookt omdat roken bij het optreden van een aantal complicaties een rol speelt. Op te zetten interventiestudies op leefstijlfactoren in Nederland zouden kunnen bijdragen aan een verlaging van de prevalentie van NIDDM en een verlaging in het vóórkomen van complicaties.

In het recent verschenen rapport van de WHO studie groep over preventie van diabetes mellitus worden aanbevelingen gedaan voor primaire, secundaire en tertiaire preventie van IDDM en NIDDM<sup>84</sup>. De aanbevelingen van de WHO ten aanzien van preventie beperken zich niet tot mogelijkheden voor preventie door interventie op leefstijlfactoren zoals in het rapport van het Focal Point wel is gedaan. De aanbevelingen met betrekking tot leefstijl komen in grote lijnen overeen met de aanbevelingen die in deze paragraaf gedaan zijn.

## 5 Literatuur

1. Keen H, NG Tang Fui S. The definition and classification of diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 1983; 11: 279-305.
2. Lebovitz HE. Etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *Ped Clin North Am* 1984; 31: 521-530.
3. Unger RH, Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Foster DW. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1985.
4. SIG. Classificatie van Ziekten 1980. Vertaling van de International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification, tweede druk. Utrecht: Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg, 1986.
5. World Health Organization. Diabetes Mellitus: second report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series. Geneva 1980, nr 646.
6. World Health Organization. Expert Committee on Diabetes Mellitus, WHO Technical Report. Geneva 1985, nr 727.
7. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva: World Health Organization, 1992.
8. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Intra- and interindividual variability in glucose tolerance in an elderly population. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 947-953.
9. G Nijpels, Heine RJ, Bouter LM. De waarde van de nuchtere capillaire glucosespiegel voor de diagnose diabetes mellitus in de huisartspraktijk. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1994; 4 (middenkatern):16.
10. STG. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 1, Scenario's over diabetes mellitus 1990-2005. Utrecht/Antwerpen: Bohn Scheltema en Holkema BV, 1990.
11. Gijzen R, Ruwaard D, Bartelds AIM, Verkleij H, Kromhout D. Monitoring diabetes mellitus in een representatieve steekproef van de Nederlandse bevolking. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieuhygiëne, no. 529005001, *in voorbereiding*.
12. Ruwaard D, Feskens EJM. Diabetes mellitus. In: Ruwaard D, Kramers PGN (eindredactie). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning. De gezondheidstoestand van de Nederlandse bevolking in de periode 1950-2010*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne. Den Haag: SDU Uitgeverij Plantijnstraat, 1993: 303-307.
13. Herman WH, Sinnock P, Brenner E *et al*. An epidemiologic model for diabetes mellitus: incidence, prevalence and mortality. *Diabetes Care* 1984; 7: 367-371.
14. Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 114-117.
15. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523-534.
16. Mooy JM, Grootenhuis H, Vries H de, Heinen RJ, Valkenburg HA. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in a general caucasian population. In: *Proceedings of the 32nd Dutch Federation Meeting*. Utrecht: Federation of Medical Scientific Societies, 1991: 149.
17. King H, Zimmet P. Trends in the prevalence and incidence of diabetes: non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 190-196.
18. Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Drayer HM. Incidence of childhood diabetes in the Netherlands: a decrease from north to south over North Western Europe? *Diabetologia* 1984; 27: 203-206.
19. Rewers M, LaPorte RE, King H, Tuomilehto J. Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 179-189.
20. Drykonigen CEM, Mulder ALM, Vaandrager GJ, Laporte RE, Bruining GJ. The incidence of male childhood Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is rising rapidly in The Netherlands. *Diabetologia* 1992; 35: 139-142.
21. Hirasig RA, Reeser HM, Ruwaard D *et al*. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij 0-19 jarigen in Nederland (1988-1990). Leiden: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg TNO, 1992.
22. DERI, Diabetes Epidemiology Research International Study Group. Similar trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. *Diabetes* 1990; 39: 858-864.
23. Fuller JH. Causes of death in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1985; 15 (Suppl): 3-9.
24. Mackenbach JP, Snels IAK, Friden-Kill LM. Diabetes mellitus als doodsoorzaak. *Ned Tijdschr Geneesk* 1991; 135: 1492-1496.
25. Roep BO, De Vries RR. T-lymphocytes and the pathogenesis of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1992; 22:697-711.
26. Gorsuch AN, Lister J, Dean BM, *et al*. Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 1981; ii: 1279-1283.
27. Spies T, De Mars R. Restored expression of major histocompatibility class I molecules by gene transfer of a putative peptide transporter. *Nature* 1991; 351: 323-324.

28. Riley WJ, MacLaren NK, Spiller RP *et al.* The use of islet-cell autoantibodies in identifying 'prediabetes'. In Larkins Z, Zimmet P, Chrisholm D (eds): Diabetes 1988. Amsterdam: Elsevier, 1989; 263-267.
29. Baekkeskov S, Nielson JH, Marnier B, Bilde T, Ludvigsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate specific human pancreatic islet proteins. *Nature* 1982; 298: 167-169.
30. Neal JV. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Human Genet* 1962; 14: 353-362.
31. Editorial 'Thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Lancet* 1989; ii: 839-840.
32. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595-601.
33. Weatherall D, Sarvetnick N, Shizuru JA. Genetic control of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35 (Suppl 2): S1-7.
34. Gamble DR. The epidemiology of insulin-dependent diabetes, with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epidemiol Rev* 1990; 2: 49-70.
35. Forrest JM, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet* 1971; 2: 332-334.
36. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 325: 147-52.
37. O'Rahilly S, Wainscoat JS, Turner JC. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. New genetics for old nightmares. *Diabetologia* 1988; 31: 407-14.
38. Feskens EJ. Nutritional factors and the etiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological overview. *World Rev Nutr Diet* 1992; 69: 1-39.
39. Feskens EJM, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1101-1108.
40. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ *et al.* Weight as a riskfactor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-513.
41. Ohlson L-O, Larssen B, Svardsudd K *et al.* The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
42. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Metab Rev* 1989; 5: 83-109.
43. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ *et al.* Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993; 83: 211-214.
44. Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 5A): 3-9.
45. Medalie JH, Papie CM, Goldbourt U, Herman JB. Major factors in the development of diabetes mellitus in 10.000 men. *Arch Intern Med* 1975; 135: 811-817.
46. Krans HMJ, Porta M, Keen H (eds.). Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration action programme. *Giornale Italiano Di Diabetologia* 1992; 12 (Suppl 2).
47. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians. *Lancet* 1991; 337: 382-386.
48. Smith U. Life style and genes - the key factors for diabetes and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 1992; 232: 99-101.
49. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338:774-778.
50. Voedingsraad. Advies Richtlijnen Goede Voeding. Den Haag, 1986.
51. Ververs MTC. Hebben speciaal voor diabetici bestemde voedingsmiddelen een gezondheidskundig nut? *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 757-759.
52. Himsworth HP. The dietetic factor determining the glucose tolerance and sensitivity to insulin on healthy men. *Clin Sci* 1935; 2: 67-94.
53. Feskens EJM, Kromhout D. Habitual dietary intake and glucose tolerance in middle-aged euglycaemic men. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 953-959.
54. Snowdon DA, Phillips RL. Does a vegetarian diet reduce the occurrence of diabetes? *Am J Public Health* 1985; 75: 507-512.
55. Trevisan M, Krogh V, Freudenheim J *et al.* Consumption of olive oil, butter and vegetable oils and coronary heart disease risk factors. *JAMA* 1990; 263: 688-692.
56. Kinsell LW, Walker G, Michaels GD *et al.* Dietary fats and the diabetic patient. *N Engl J Med* 1959; 261: 431-434.

57. Feskens EJM, Bowles CH, Kromhout D. Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 1991; 14: 935-941.
58. Bornaa KH, Bjerve KS, Nordoy A. Habitual fish consumption, plasma phospholipid fatty acids, and serum lipids: the Tromso Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1126-1134.
59. Voorlichtingsbureau voor de voeding. Zo eet Nederland, 1992. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1992. Den Haag: 1993.
60. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, *et al.* A prospective study of moderate alcohol drinking and risk of diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 549-558.
61. Papoz L, Eschwege E, Warnet J-M, *et al.* Incidence and risk factors of diabetes in the Paris Protective Study (GREA). In: Eschwege E (ed): *Advances in diabetes epidemiology*. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982: 113-122.
62. Holbrook TL, Barrett-Conner E, Wingard DL. A prospective population-based study of alcohol use and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 902-909.
63. Water, HPA van de. Bouwen aan basisgezondheidszorg. Over wetenschappelijke en organisatorische grondslagen van collectieve preventie. Proefschrift. Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1989.
64. Farmer R, Miller D. *Lecture notes on epidemiology and public health medicine*. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1991; pp 110.
65. Downie RS, Fyfe C, Tannahill A. *Health promotion. Models and values*. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 50.
66. Last JM. *A dictionary of epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1990: pp 105.
67. Vandembroucke JP, Hofman A. *Grondslagen der epidemiologie*. Utrecht: Bunge, 1988.
68. Sturmans F. *Epidemiologie. Theorie, methoden en toepassing*. Nijmegen: Dekker en van de Vegt, 1982.
69. Bouter LM, Dongen MCJM van. *Epidemiologisch onderzoek. Opzet en interpretatie*. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 1988.
70. Collette HJA, Verbeek ALM. Secundaire preventie, in het bijzonder het bevolkingsonderzoek. In: Maas PJ van der, Hofman A, Dekker E (red.). *Epidemiologie en gezondheidsbeleid*. Alphen aan den Rijn: Samsom Stafleu, 1989, pp 254-262.
71. Schaapveld K, Bergsma EW, Ginneken JKS van, Water HPA van de. *Setting priorities in prevention*. Leiden: TNO Institute for Preventive Health Care, 1990.
72. Wilson JHG, Jungner G. *Principles and practice of screening for disease*. WHO, Genève, 1968.
73. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
74. RGO. *Advies chronische aandoeningen: Prioriteiten voor onderzoek*. Den Haag: Raad voor Gezondheidsonderzoek, 1991.
75. *Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent declaration*. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 360.
76. Nationaal Diabetes Platform. *Implementatie St Vincent Declaration in Nederland*. Amersfoort: Diabetes Vereniging Nederland, 1993.
77. Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921; 76: 79-84.
78. Tuomilehto J, Wolf E. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 238-248.
79. Fujimoto WY, Leonetti DL, Bergstrom RW, Shuman WP, Wahl PW. Cigarette smoking, adiposity, non-insulin-dependent diabetes, and coronary heart disease in Japanese- American men. *Am J Med* 1990; 89: 761-771.
80. Anonymous. UK Prospective Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-890.
81. Harris MI. Screening for undiagnosed non-insulin-dependent diabetes. In: Alberti KGMM, Mazze RS (eds). *Frontiers of diabetes research: current trends on non-insulin-dependent diabetes mellitus*. *Excerpta Medica* 1989; 119-131.
82. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type-2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34 (12): 891-898.
83. WVC. *Notitie Chronisch-ziekenbeleid. Chronische patiënten buiten spel*. Tweede Kamer, vergaderjaar 1990-1991, 22025, nr.1. Den Haag: SDU Uitgeverij, 1991.
84. World Health Organization. *Prevention of diabetes mellitus: Report of a WHO study group*, WHO Technical Report Series. Geneva 1994, nr 844.