

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/32091>

Please be advised that this information was generated on 2020-11-30 and may be subject to change.

Deining en diepgang

Bewegingen in de Diabetologie

INAUGURELE REDE DOOR PROF. DR. CEES TACK



Radboud Universiteit Nijmegen



INAUGURELE REDE DOOR
PROF. DR. CEES TACK



Diabetes mellitus wordt gekenmerkt door herhaaldelijk verhoogde bloedglucosewaarden. Mede dankzij recente vorderingen op het gebied van de genetica, schiet het traditionele onderscheid tussen type 1 en type 2 diabetes steeds vaker tekort. Aangenomen moet worden dat vele verschillende ziekten schuilgaan

onder de naam diabetes, welke verschillen in oorzaak, beloop, reactie op behandeling, kans op het ontstaan van complicaties en prognose. Deze verschillen zouden kunnen leiden tot 'personalized medicine'. De huidige behandelingsrichtlijnen ontberen echter de diepgang die nodig is voor een dergelijke individuele benadering en zijn niet innovatief. Voor optimale diabeteszorg zijn naast specifieke deskundigheid ook algemene medische competenties nodig omdat diabetes zorg veelal in combinatie met andere aandoeningen voorkomt.

Cees Tack (1960) studeerde Geneeskunde in Nijmegen waar hij in 1985 cum laude afstudeerde. In 1990 werd hij geregistreerd als internist en sindsdien is hij werkzaam bij de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde in het UMC St Radboud. Aansluitend aan zijn promotie werkte hij in 1997 en 1998 als Clinical Associate in het Clinical Research Center van de NIH, Bethesda, Maryland, USA. Tack heeft verschillende projectsubsidies verworven en is (co-)auteur van een aanzienlijk aantal peer-reviewed artikelen. Sinds 2003 is hij hoofd van de Diabetessectie. Hij is actief in tal van (inter)nationale verenigingen en commissies op diabetesgebied en co-redacteur van het Handboek Diabetes Mellitus.

DEINING EN DIEPGANG
BEWEGINGEN IN DE DIABETOLOGIE

voor Johanna

Deining en Diepgang

Bewegingen in de Diabetologie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar Interne Geneeskunde in het bijzonder de Diabetologie aan het UMC St Radboud van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 7 december 2007

door prof. dr. Cees Tack

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN 978-90-9022829-7

© Prof. dr. Cees Tack, Nijmegen, 2008

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders
dames en heren,*

Deining en Diepgang is de titel van deze oratie en zonder de subtitel waarin het woord diabetologie staat zou u waarschijnlijk niet meteen hebben verwacht dat deze rede over diabetes mellitus zou gaan. Wellicht associeert u deining met opschudding of onrust en diepgang met deskundigheid of detail en inderdaad is dat de manier waarop ik in de loop van deze rede naar het onderwerp diabetologie¹ zal kijken.

De woorden in de titel zijn echter ook mijn manier om van deze rede een persoonlijk moment te maken. Ik heb de woorden 'deining' en 'diepgang' namelijk mede gekozen omdat het scheepvaarttermen zijn en ik een speciale band heb met de binnenscheepvaart. Figuur 1 toont een oude foto van het schip waarop ik later geboren ben. Dit schip, een stalen klipper, gebouwd in 1904, voer oorspronkelijk onder volledig zeil en vervoerde vracht en steenkool, over de rivieren en over de Zuiderzee en de Waddenzee. Doordat het schip aan het eind van de oorlog tot zinken is gebracht zijn alle oude foto's helaas verloren gegaan. Na de oorlog werd het schip voorzien van een hulpmotor en het zeil werd verwijderd. Mijn ouders trouwden in 1947 en gingen op dit schip varen dat vanaf toen motorschip Johanna heette. Dit was de eerste Johanna die een grote rol speelde in mijn leven. Later werd er een nieuw achterschip opgebouwd, het schip werd verlengd en kreeg nog weer later een andere motor. Figuur 2 laat het schip zien zoals het er inmiddels uitzag toen ik als kleuter aan boord van dit schip opgroeide. Dus alles in de wind, hier voor u staat een schiperskind.

Terug naar de deining rondom diabetes. Ook recentelijk was er weer aandacht voor diabetes en wel op 14 november 2007, Wereld Diabetes Dag. Dit jaar werden daarbij wereldwijd monumenten en beroemde gebouwen in blauw licht gezet, zoals de Amsterdamse Westertoren. Blauw is de kleur van de inter-



Figuur 1.



Figuur 2.

ationale campagne 'Unite for diabetes'; met de blauwe cirkel als beeldmerk. De internationale keten van blauw verlichte monumenten markeert het feit dat 14 november 2007 de eerste Wereld Diabetes Dag was onder auspiciën van de Verenigde Naties. De resolutie die daartoe werd aangenomen erkent dat diabetes een mondiaal probleem is en een ernstige bedreiging vormt voor de wereldvolksgezondheid². Letterlijk stelt zij: 'diabetes is a chronic debilitating and costly disease associated with severe complications'. Zij besluit dan ook dat Wereld Diabetes Dag voortaan onder de vlag van de Verenigde Naties zal plaatsvinden. Tijdens de afgelopen Wereld Diabetes Dag kleurden meer dan 150 monumenten blauw, als tekens van hoop voor de 246 miljoen mensen die leven met diabetes, waaronder de Sydney Opera en de Ponte Vecchio in Florence.

Al die extra aandacht is inderdaad nodig, want diabetes is een onderschatte en dure aandoening. Nog steeds onderschat, want uit onderzoek blijkt dat veel mensen suikerziekte niet zo ernstig vinden: het is wel lastig, maar je gaat er niet aan dood, denken ze. Dat is dus niet waar. Per jaar sterven vele duizenden mensen aan diabetes – exacte cijfers zijn niet voorhanden omdat als doodsoorzaak vaak een andere ziekte wordt opgegeven. Maar ook zonder de dodelijke complicaties is diabetes een vervelende ziekte. Mensen met diabetes moeten voortdurend rekening houden met hun ziekte en zich er steeds van bewust zijn tijdens dagelijkse activiteiten. De klinisch psychologe van ons team, dr. Ellen Bazelmans omschrijft dat als: 'diabetes is gewoon een ontzettend gedoe' en al dat gedoe kost energie en brengt veel zorgen met zich mee. Soms zoveel zorgen dat het moeilijk wordt om nog voldoende zorg voor de ziekte zelf op te brengen. *Het Algemeen Dagblad* van 27 oktober jongstleden kopte: Nederlander onderschat risico's op suikerziekte. Hierdoor doen ze te weinig aan preventie en zal zich bij veel mensen de ziekte ontwikkelen, zo bleek uit onderzoek van de Bas van de Goor Foundation³.

Diabetes is dus nog steeds een onderschatte ziekte, maar het is ook een dure ziekte. Duur in de zin van menselijk leed en ook duur in geld. In 2002 berekende de American Diabetes Association dat er 132 miljard dollar werd uitgegeven aan diabetes, in totaal 92 miljard dollar aan directe kosten ten gevolge van de ziekte en de complicaties ervan en 40 miljard indirecte kosten ten gevolge van verlies van arbeidsproductiviteit en dergelijke. Veelzeggender dan de absolute bedragen is het gegeven dat 1 op elke 10 gezondheidszorgdollars werd besteed aan diabetes. In Nederland zijn geen goede getallen over de kosten van diabetes bekend. Vorig jaar publiceerde het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een rapport over de kosten van de gezondheidszorg over het jaar 2003⁴. Daarin werden de uitgaven voor diabetes berekend op een totaal van 1.2 miljard ofwel 2 procent van alle kosten. Ik denk dat dit een aanzienlijke onderschatting is.

In deze rede wil ik u meer vertellen over een aantal bewegingen in de diabetologie. Ik wil daarbij drie boodschappen overbrengen, die ik heb omschreven als drie korte en hoopelijk prikkelende statements.

De boodschappen zijn:

- *Diabetes, wat bedoelt u daarmee?*
Daarmee wil ik u duidelijk maken dat er niet één vorm van diabetes is, dat er ook niet twee typen van diabetes zijn, maar dat er vele verschillende vormen van diabetes bestaan. In dit onderwerp zal ik ook de relatie tussen diabetes en overgewicht toelichten.
- *Als het gaat om diabeteszorg worden wij persoonlijk*
Hiermee bedoel ik dat het individu met zijn ziekte centraal hoort te staan – vaak wordt dat aangeduid met ‘diabeteszorg op maat’. Dat houdt meteen in dat ook de behandeling per individu zal verschillen. Dat klinkt vrij voor de hand liggend, maar de huidige behandelrichtlijnen streven juist een uniforme behandeling na.
- *Diabeteszorg ontketend*
Ketenzorg is in en hele financieringsmodellen worden er inmiddels op gebaseerd. Tegelijkertijd wordt duidelijk dat er behoefte is aan regie – centrale door een medicus, die verder kan kijken dan de diabetes alleen. Hier ontstaat de tegenstelling tussen ziektespecifieke en ziektespecifieke behandeling. Op dit punt zal ik ook een aantal overwegingen meegeven over interne geneeskunde en over de algemene interne geneeskunde in het bijzonder.

Rondom deze drie bewegingen zal er her en der deining en golfslag ontstaan en op onderdelen is meer diepgang vereist. De titel zal u nu wel duidelijk zijn.

DIABETES, WAT BEDOELT U DAARMEE?

De klassieke verschijnselen van diabetes mellitus zijn al bijzonder lang bekend; zo wordt het het symptoom van veel plassen al beschreven op Egyptische papyrusrollen van 1552 voor Christus. In het begin van de negentiende eeuw werd ontdekt dat de urine van patienten met diabetes glucose bevatte en aan het eind van de negentiende eeuw ontdekten Oskar Minkowski en Joseph von Mering dat het verwijderen van de alveesklier tot de ziekte leidde⁵.

De grote doorbraak volgt in Toronto, door experimenten van Frederick Banting en George Best. Best is een medisch student die Banting helpt bij zijn experimenten. Samen bewijzen zij dat de hond Marjorie, die diabetes heeft nadat de alveesklier is verwijderd, kan worden behandeld door middel van inspuiting van alveesklierextract. We schrijven augustus 1921, insuline is ontdekt. Al in 1922 wordt de eerste patiënt, Leonard Thompson behandeld met insuline en verandert daarmee van een uitgemergeld kind in een goed gevoede jongen. Diabetes veranderde van een dodelijke ziekte in een behandelbare.

Hoewel er al lang bekend was dat er nogal wat individuele verschillen waren in de ernst van de aandoening en de manier van presenteren, werd diabetes in het algemeen

beschouwd als één ziekte. In een publicatie uit 1951 schrijven Lister en medewerkers echter: 'There are two broad groups of diabetics: the young thin....with ... usually an acute onset to the disease en the older, obese, (...) with (...) usually an insidious onset (...)' Anders gezegd de jonge, magere patiënt met een acuut begin en de oudere, dikkere patiënt met een sluipend begin. Deze types noemen zij type I en type II, aangeduid met Romeinse cijfers⁶.

In 1980 stelt de wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een indeling voor die dezelfde onderverdeling in type I en type II gebruikt. Daarnaast spreekt zij van insulineafhankelijk en non-insulineafhankelijk of ook wel insulien dependent en non insulien-dependent diabetes, IDDM en NIDDM⁷. Deze indeling was gebaseerd op de behandeling, maar het bleek in de praktijk moeilijk om het onderscheid goed te maken omdat bijvoorbeeld ook mensen die niet insulineafhankelijk waren toch met insuline behandeld konden worden. Daarop kwam in 1997 de indeling zoals voorgesteld door de American Diabetes Association die tot en met nu gebruikt wordt⁸. De opstellers beweren dat ze de diabetes op oorzaak hebben ingedeeld, maar dat valt te betwijfelen. Sommige oorzaken leiden tot een absoluut insulinetekort: type 1; bij andere bestaat er een combinatie van een relatief insulinetekort en insulineresistentie: type 2. Let op, dit keer in Arabische cijfers. In essentie ligt aan de indeling in type 1- en type 2-diabetes de aanname ten grondslag dat er twee verschillende type bestaan, wat echter maar zeer de vraag is⁹. Vrijwel wekelijks zien wij in onze groep patiënten bij wie er discussie is over het exacte type diabetes. Ik geef u enkele voorbeelden.

Deze man was 22 jaar oud toen zijn vriendin een nieuwe glucosemeter meenam naar huis en uittestte. Bij meting bleek patiënt bij herhaling een bloedglucose van ~14 mmol/L te hebben en dat is veel te hoog¹⁰. Patiënt had geen enkele klacht, in de familie kwam geen suikerziekte voor, maar hij had het wel. Hij werd behandeld met tabletten en daarmee was gedurende acht jaar de diabetes optimaal gereguleerd. Nadien bleek behandeling met insuline nodig. Inmiddels hadden wij de mogelijkheid gekregen om anti-GAD te testen, een maat voor auto-immuundiabetes, en deze test bleek positief. Achteraf heeft deze patiënt dus waarschijnlijk type 1 diabetes op auto-immuunbasis, maar van een acuut ziektebeeld was in het geheel geen sprake.

Dat was wel het geval bij een 62-jarige man van Antilliaanse afkomst, die werd opgenomen vanwege hevige symptomen gedurende zes weken, sterke vermagering en sterk verhoogde glucosewaarden. Er was hier sprake van een keto-acidose, een karakteristiek symptoom van type 1 en patiënt werd behandeld met insuline.

Ook deze patiënt is getest op het bestaan van auto-immuun diabetes, maar anti-GAD was negatief. Na enkele weken kon de insulinebehandeling worden afgebouwd. Naar de mening van patiënt was de diabetes over en gedurende ruim twee jaar was inderdaad geen behandeling nodig. Waarschijnlijk is bij deze patiënt sprake van een zogenaamde ketosis-prone diabetes¹¹, een vorm van diabetes die zowel kenmerken van type 1 als van type 2 diabetes heeft.

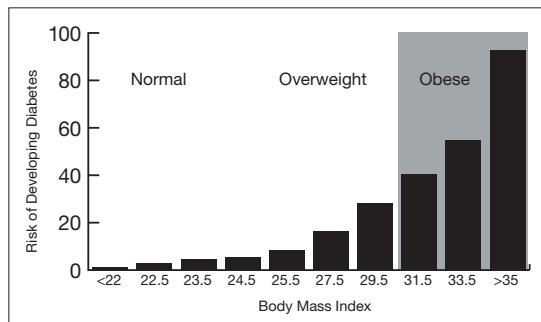
Samenvattend: de huidige onderverdeling in diabetes type 1 en type 2 berust op de aanname dat er een spectrum van ziekte bestaat met twee eindpunten, maar het is niet

meer dan een aanname. Er bestaat ook geen goede test om beide typen met zekerheid te onderscheiden. Mede dankzij recente vorderingen op het gebied van de genetica, schiet het traditionele onderscheid tussen type 1- en type 2-diabetes steeds vaker tekort. Aangenomen moet worden dat vele vormen van diabetes bestaan, die verschillen in oorzaak, beloop, reactie op behandeling, kans op het ontstaan van complicaties en prognose. En daarom hebben we per patiënt een meer nauwkeurige diabetesbeschrijving nodig. De termen type 1- en type 2-diabetes zijn weliswaar behulpzaam, maar niet voldoende precies.

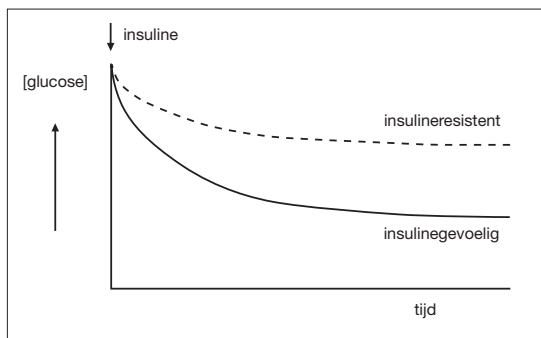
Terug naar de deining rondom diabetes. Veel deining wordt veroorzaakt door de snelle toename van het aantal mensen met diabetes. Het aantal patiënten met diabetes bedroeg in 1985 wereldwijd zo rond de 30 miljoen, terwijl het in 2005 al is toegenomen tot meer dan 200 miljoen. En het worden er nog veel meer. Hoe kan dat toch, vraagt u zich wellicht af en het antwoord is: doordat wereldwijd steeds meer mensen overgewicht hebben. Hoe zit dat?

Bij overgewicht neemt de kans op diabetes sterk toe. In figuur 3 ziet u op de X-as uitgezet een maat voor het gewicht, de zogenaamde Body Mass Index. De Body Mass Index is het gewicht gecorrigeerd voor de lengte volgens de formule G/L^2 . Bij een BMI tot 25 kg/m^2 is er sprake van een normaal gewicht, van $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ spreken we van overgewicht en boven de 30 kg/m^2 van obesitas. Een BMI van 30 kg/m^2 correspondeert bij een lengte van 1,76 meter met een gewicht van 93 kg, ofwel met een overmaat van 16-17 kg. Bij een BMI van 35 kg/m^2 is dat ruim 31 kg te veel. Op de Y-as staat de kans op diabetes uitgezet. Deze neemt snel toe als het gewicht stijgt. Bij de hoogste categorie, is de kans op diabetes zelfs bijna honderd keer zo hoog als bij de laagste categorie. Overgewicht is dus een hele sterke risicofactor voor het ontstaan van diabetes.

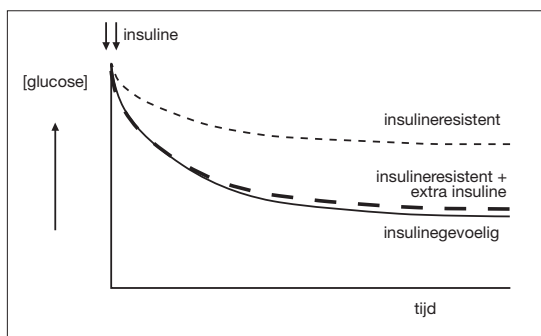
De afgelopen vijftien jaar is het aantal mensen met overgewicht wereldwijd sterk gestegen. Zo was in de Verenigde Staten het percentage van de bevolking met obesitas, dus met een BMI van meer dan 30 kg/m^2 , ofwel 16 kg of meer overgewicht, in 1990 in alle staten minder dan 15 procent. In 2005 bleek in een aantal staten dat obesitas al bij meer dan 30 procent van de bevolking voorkwam. Die toename is dus snel gegaan, binnen één generatie. Tegelijkertijd is het aantal patiënten met diabetes in dezelfde periode snel gestegen van minder



Figuur 3.



Figuur 4a.



Figuur 4b.

dan 3 tot bijna 6 procent. Die twee hebben overduidelijk met elkaar te maken. Soortgelijke trends bestaan er in Nederland, alleen zijn de gegevens hier minder compleet.

Wij worden allemaal zo dik door maatschappelijke veranderingen waardoor we minder bewegen en meer eten dan nodig is. Daar valt nog veel meer over te zeggen maar dat valt buiten het blikveld van deze rede. Een belangrijke vraag voor vandaag is echter: waarom ontstaat door overgewicht diabetes? Dat heeft te maken met insulineresistentie. Wat is dat precies? U ziet in figuur 4a op de Y-as de glucoseconcentratie en op de X-as de tijd. De ononderbroken lijn laat zien dat bij een normaal insulinegevoelig persoon, na een injectie insuline de glucoseconcentratie daalt

totdat deze na enige tijd een plateau bereikt. De gestippelde lijn geeft een andere persoon weer die even veel insuline krijgt. Bij deze persoon daalt de glucoseconcentratie echter veel minder. Met andere woorden: een gelijke hoeveelheid insuline leidt tot minder effect: dat noemen we insulineresistentie. Dat probleem kan worden opgelost door twee keer zoveel insuline te geven, zoals in figuur 4b te zien is. Door tweemaal zoveel te geven ontstaat weer een normaal effect. Anders gezegd, om hetzelfde effect te krijgen moet twee keer zoveel gas worden geven. De alvelesklier moet dan natuurlijk wel in staat zijn om twee keer zoveel insuline te maken.

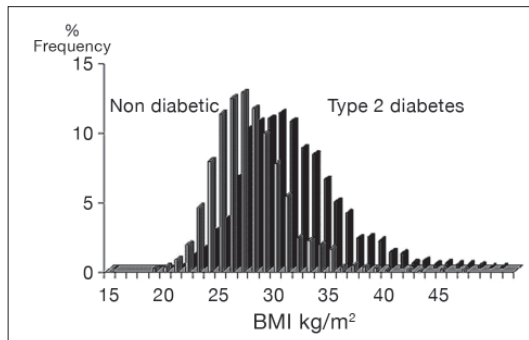
Een voor de handliggende vraag is hoe overgewicht leidt tot insulineresistentie? Wel, dat weten we eigenlijk niet. Het is wel een belangrijke vraag. In de loop van de tijd is een aantal hypothesen geformuleerd. Een al wat oudere hypothese is dat insulineresistentie te maken heeft met de vetverdeling. Vet dat met name rond het middel zit ('appelvorm') is meer geassocieerd met insulineresistentie dan vet dat met name rond de heupen ('peervorm') zit. Een volgende hypothese is dat vetophoping met name leidt tot insulineresistentie wanneer het vet ook in andere organen gaat ophopen; organen

zoals de lever en de spieren. Professor Arend Heerschap en dr. Marinette van der Graaf van de afdeling Radiologie en ik verrichten al onderzoek op dit gebied, waarbij het afbeelden en kwantificeren van vet in lever en spier bij mensen met behulp van Magnetische Resonantie Spectroscopie (MRS) het speerpunt is. Ook participeren we in een grote CTMM-aanvraag¹² die eveneens dit thema als onderwerp heeft. Een andere mogelijke verklaring van de relatie tussen overgewicht en insulineresistentie is de afgifte van hormonen door het vetweefsel. Deze hormonen zullen dan in andere organen en weefsels (zoals lever en spieren) leiden tot een minder goede reactie op insuline. Een nog iets recentere hypothese is dat ophoping van vet leidt tot een ontstekingsreactie in het gehele lichaam, welke op haar beurt weer leidt tot insulineresistentie. Samen met bijna-professor Mihai Netea en postdoc dr. Rinke Stienstra, werk ik aan dit onderwerp, waarbij we ons met name richten op de interessante rol die Interleukine-18 daarin zou kunnen spelen.

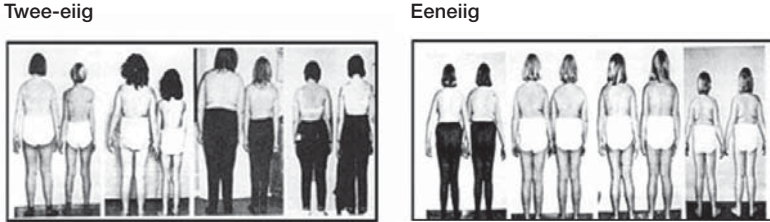
Ik vat de relatie tussen overgewicht en diabetes nog eens samen. Overgewicht leidt tot insulineresistentie. Door insulineresistentie is meer insulineproductie nodig. Mensen die in aanleg echter geen extra insuline kunnen maken krijgen diabetes. Ergo: overgewicht legt een aanleg voor het krijgen van diabetes bloot. Amerikanen zeggen wel: 'genes load the gun, obesity pulls the trigger'. De aanleg vormt het geweer dat diabetes heet, door het overgewicht gaat het af. Overgewicht en diabetes hebben dus veel met elkaar van doen. Dit leidt gemakkelijk tot vooroordelen en behoeft daarom verdere nuancering.

In figuur 5 is de gewichtsverdeling weergegeven in een Engelse bevolkingsgroep van mensen met diabetes en zonder diabetes, op de X-as opnieuw die bekende BMI en op de Y-as de aantallen. De mensen zonder diabetes hebben een gemiddelde BMI van ongeveer 28 kg/m² en die met diabetes ongeveer 31 kg/m², hetgeen correspondeert met een gemiddeld verschil in gewicht van 7-8 kg. Dat is duidelijk een verschil, maar het ook weer niet zo'n enorm verschil. Bovendien zijn meteen twee andere dingen te zien: er is een grote spreiding in gewicht binnen beide groepen en afgeleid daarvan: er is een sterke overlap tussen de twee groepen. Zo zijn er mensen met behoorlijk ernstig overgewicht die geen diabetes hebben en er zijn behoorlijk veel mensen zonder overgewicht die wel diabetes hebben.

Er zijn tal van factoren die bijdragen aan de variatie in gewicht die er bestaat tussen verschillende individuen. Naast energiegebruik en -verbruik en psychologische factoren zijn ook aanlegfactoren van belang. U ziet dat in figuur 6 geïllustreerd



Figuur 5.

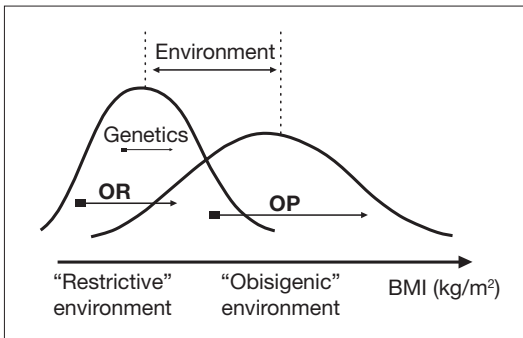


Figuur 6.

aan de hand van een oud plaatje van Borjeson¹³, een kinderarts uit Malmö die foto's heeft gemaakt van een en twee-eiige tweelingen. Wat u onmiddellijk opvalt is dat ze in die tijd nog hele grote onderbroeken droegen, maar waar het hier om gaat is dat de lichaamsbouw van twee-eiige tweelingen aanzienlijk van elkaar verschillen terwijl de eeneiige tweelingen bijna identiek zijn.

Dat brengt mij op dit tamelijk ingewikkelde concept zoals verwoordt door Ravussin en Bouchard die stellen dat de spreiding in het gewicht van een gegeven bevolking voor een belangrijk deel door aanleg tot stand komt¹⁴. Veranderingen in de omgeving leiden er echter toe dat er een verschuiving in de gewichten naar rechts plaatsvindt (figuur 7). Anders gezegd: door de omgevingsinvloeden heeft ieder de neiging om dikker te worden, echter sommige individuen hebben hier veel meer aanleg voor dan andere. Deze groep, de obesity prone of OP, vrij vertaald de voor obesitas vatbaren, zullen in een omgeving waar veel voedselaanbod is snel aankomen in gewicht. Nog weer anders gezegd, dikke mensen en dunne mensen zijn er altijd geweest, alleen waren vroeger de dikken veel minder dik en de dunnen maar weinig dunner. Wellicht spelen soortgelijke mechanismen een rol bij de kans om aan te komen in gewicht na start van insuline, opnieuw een onderwerp waarin we geïnteresseerd zijn en onderzoek aan verrichten.

Ik heb al tal van malen gesproken over aanleg en genetische factoren, en we weten

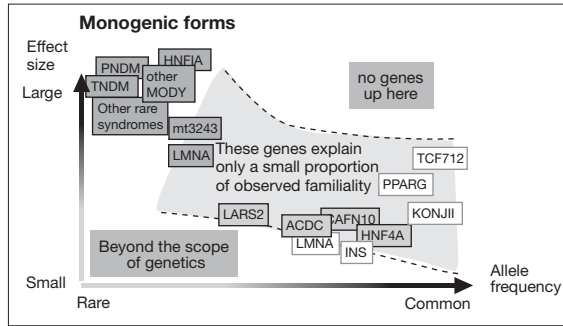


Figuur 7.

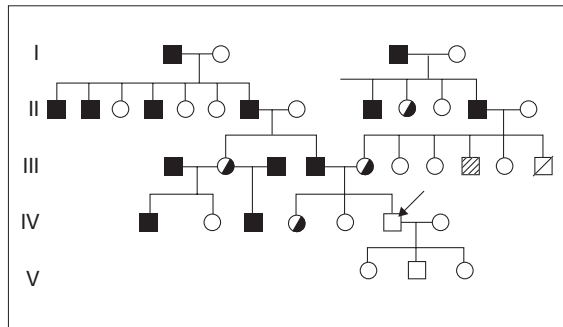
inderdaad al lang dat diabetes een duidelijke erfelijke component heeft – anders gezegd, diabetes zit vaak in de familie. Zo is de kans op het krijgen van diabetes al snel 10-15 procent wanneer een eerstegraads verwante diabetes heeft, oplopend tot wel 40 procent als dat er meerdere zijn en de kans wordt bijna 100 procent bij eeneiige tweelingen.

Er moeten dus verschillende genen zijn die de kans op het

krijgen van diabetes beïnvloeden, maar tot voor kort was de zoektocht naar genen die iets met diabetes te maken hadden weinig succesvol. Dit jaar is echter de grote doorbraak gekomen en inmiddels zijn er minstens tien genen bekend die het risico op diabetes veranderen. Die zijn ontdekt met behulp van moderne krachtige technieken waarin van honderdduizenden genetische markers wordt nagegaan of deze associëren met diabetes. Deze onderzoeken heten Genome Wide Association Studies. In figuur 8 is een aantal genen te zien waarvan de relatie met diabetes is komen vast te staan. De namen staan erbij, maar die zeggen ons eigenlijk niet veel. Van enkele genen is de functie al wel enigszins bekend en die lijken iets met de



Figuur 8.



Figuur 9.

insulineproductie te maken te hebben, maar hoe precies is onduidelijk. Van een aantal andere genen weten we zelfs nog niet wat die voor functie hebben, laat staan hoe ze diabetes veroorzaken. Al deze nieuwe informatie moet haar vertaling naar de klinische praktijk nog gaan vinden.

Het zal u inmiddels duidelijk zijn dat de vraag naar het voorkomen van de ziekte in de familie steeds belangrijker wordt en, indien ze positief beantwoord wordt, gevolgd moet worden door vragen over de leeftijd van ontstaan, behandeling en het beloop van de diabetes. Toch is niet alles erfelijkheid wat de klok slaat. Ik illustreer u dit aan de hand van een voorbeeld.

In figuur 9 ziet u een stamboom van een familie met een bepaalde aandoening. Vierkantjes zijn mannen, rondjes zijn vrouwen. Zwart betekent dat de familieleden zijn aangedaan, halfzwart betekent incompleet aangedaan. u ziet dat de aandoening in deze familie veel voorkomt, van generatie op generatie wordt overgeërfd en wat u wellicht ook opvalt is dat met name mannen lijken te zijn aangedaan. Je zou zeggen dat de kinderen in de vierde generatie en met name de man (in de figuur aangegeven met een pijl)

een behoorlijke grote kans moeten hebben op de aandoening omdat die immers van twee kanten komt. Toch is deze man niet aangedaan. De kenners hebben al gezien dat er iets niet klopt in deze overerving. Ik zal het maar verklappen: dit is mijn eigen familie, ik ben de man met het pijltje en de aandoening is de scheepvaart. Alle zwartgekleurde familieleden waren schipper en voeren op een eigen schip. Mijn zus is met een schipper getrouwd geweest, dat telt half. De oom (gearceerd) was in de oorlog Engelandvaarder en is daarna op de zeevaart terecht gekomen. Dat lijkt erop maar is toch wat anders. U ziet: niet alles wat in de familie zit, is erfelijk bepaald.

ALS HET OM DIABETES GAAT WORDEN WIJ PERSOONLIJK

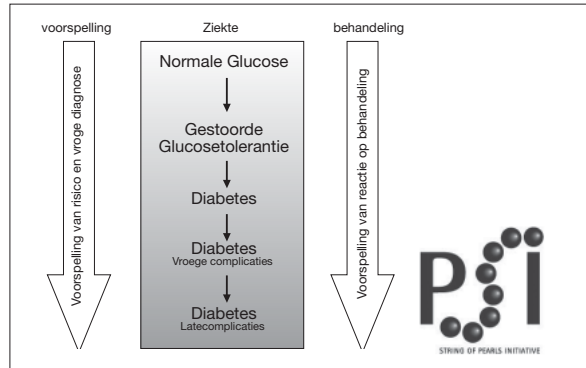
Ik heb u nu vrij omslachtig proberen duidelijk te maken dat er vele verschillende vormen van diabetes bestaan met verschillende ontstaanswijzen en dat het erop aankomt om de kenmerken van een patiënt zo volledig mogelijk te beschrijven. Het ligt voor de hand om te verwachten dat dan ook de beste behandeling per patiënt zal verschillen. Hier nu dreigt een probleem.

De laatste tien jaar zijn voor de behandeling van veel voorkomende ziektebeelden en ook voor minder vaak voorkomende ziektebeelden behandelingsrichtlijnen opgesteld. Dat zijn wetenschappelijk onderbouwde (dat heet evidence-based), landelijk geldende, vakinhoudelijke aanbevelingen voor optimale zorg. De grootste spelers in dit veld zijn het Nederlands Huisarts Genootschap (NHG), de wetenschappelijke vereniging van huisartsen en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. CBO staat voor Centraal BegeleidingsOrgaan voor de intercollegiale toetsing, een organisatie die in 1979 is opgericht door de toenmalige Landelijke Specialisten Vereniging (LSV) en de Geneeskundige Vereniging om de kwaliteit van het professionele handelen te bevorderen. Een van de manieren waarop zij dat doet is door de ontwikkeling van richtlijnen. Zoals ik al noemde is er de afgelopen jaren een aanzienlijk aantal richtlijnen en standaarden ontwikkeld, veelal met behulp van overheidssteun. Omdat steeds meer factoren in de besluitvorming moeten worden betrokken, wordt het ontwikkelen van standaarden en richtlijnen steeds complexer. Er werken bij het CBO een honderdtal mensen en bij het NHG zal dat niet veel minder zijn. Een deel van hen is dus dagelijks bezig met richtlijnontwikkeling. Er dreigt daarmee een kloof te ontstaan tussen hen die de richtlijnen schrijven en zij die de richtlijnen moeten uitvoeren. Richtlijnen hebben de kwaliteit van de medische zorg in Nederland ontegenzeggelijk verbeterd, maar inmiddels dreigen we door te slaan in het aantal richtlijnen en de mate van detail van de richtlijnen.

Een andere ontwikkeling is dat de richtlijnen soms dreigen te verworden tot een dogma, waarvan zelfs niet in individuele gevallen kan worden afgeweken, bijvoorbeeld omdat een geneesmiddel simpelweg niet meer wordt vergoed wanneer het niet conform een richtlijn wordt voorgeschreven. Ook worden richtlijnen wel misbruikt om het gebruik van nieuwe geneesmiddelen te blokkeren – immers nieuwe geneesmiddelen staan niet in de standaard want er is nog geen evidence voor. Dit is een gemakkelijk

argument voor toelatingscommissies om geen vergoedingsstatus toe te kennen aan deze nieuwe middelen.

Wanneer een behandeling volgens de NHG-standaard niet tot het gewenste effect leidt, kan dat een reden zijn om een patiënt te verwijzen naar een specialist. Het zou dan toch vreemd zijn als die specialist de patiënt opnieuw volgens exact diezelfde standaard



Figuur 10.

zou behandelen – immers dat heeft toch al bewezen niet te werken. We moeten oppassen dat de richtlijn niet op de stoel van de arts dreigt te gaan zitten. De paradox die hier dreigt is de relatieve tegenstelling tussen behandeling op maat en een standaard richtlijn. Het is alsof voor iedereen dezelfde maat voorhanden is. Ik pleit daarom voor meer diepgang.

Zoals in figuur 10 schematisch is weergegeven zullen vanuit de normale situatie sommige mensen een gestoorde glucosetolerantie ontwikkelen en een deel van hen later diabetes. De diabetes leidt dan weer tot vroege complicaties en uiteindelijk tot late complicaties. Wat we eigenlijk willen is beter kunnen voorspellen wie het hoogste risico heeft, en op basis waarvan dat is, om naar de volgende stap te gaan. Liefst willen we ook voorspellen welke behandeling bij wie effectief is in het voorkomen of uitstellen van de complicaties en bij wie dat niet gaat werken.

Eén van de manieren waarop we dat gaan uitzoeken is via een op te zetten groot type 2-diabetescohort dat zal worden samengesteld door het bundelen van alle patiëntgegevens van alle acht umc's in ons land in het kader van het zogenaamde Parelnoerinitiatief⁵, waarvan het logo rechtsonder in figuur 10 staat. Ik hoop dat ook onze afdeling huisartsgeneeskunde bij dit project kan worden betrokken. Niet alleen is dit project uniek omdat alle umc's samenwerken, ook kan het de gegevens leveren waardoor we uiteindelijk in staat zijn om voor een individuele patiënt te komen tot de alleen voor deze persoon meest geschikte behandeling. In feite is dit de ultieme behandeling op maat. Dit concept wordt ook wel aangeduid met de term 'personalized' of ook wel 'individualized medicine'. De term personalized medicine dateert van het eind van de jaren negentig toen het Humane Genome Project tot bloei kwam en is daarom nogal sterk gekoppeld aan de genetica, hoewel het in essentie breder is dan dat. Personalized medicine is het gebruik maken van gedetailleerde genetische informatie en klinische gegevens om een medicament, behandeling of preventieve maatregel te ontwikkelen

en/of toe te passen die in het bijzonder geschikt is voor deze unieke patiënt. Voordelen van deze benadering zijn accuratesse, efficiency, veiligheid en snelheid.

Personalized medicine is op sommige gebieden, bijvoorbeeld dat van kanker, al wat verder doorgevoerd, maar aangaande diabetes staat het nog in de kinderschoenen. Dat neemt echter niet weg dat de kennis over de genetica van diabetes in de klinische praktijk nog te weinig toepassing heeft gevonden. Een analoge situatie heeft er bestaan ten aanzien van erfelijke vormen van kanker, die aanvankelijk ook werden beschouwd als rariteiten, maar inmiddels een belangrijk onderwerp zijn.

De recente vindingen op het gebied van de genetica zullen wellicht naar de klinische praktijk kunnen worden vertaald. Met name in de preventieve zin zou hier winst gehaald kunnen worden: immers een gewaarschuwd man telt voor twee. Het is overigens de vraag of iedereen daar ook blij mee zal zijn, zoals uit een bericht uit de New York Times naar voren lijkt te komen¹⁶. In dit artikel beschrijft de auteur haar overwegingen, voordelen maar ook bedenkingen, over de mogelijkheid om een genetische diabetestest te ondergaan. Dat opent een interessante discussie over het nut van genetische tests – een actueel onderwerp waarover vele discussies gaande zijn. In ieder geval voor mij wel voldoende aanleiding om de mogelijkheden van een speciale polikliniek diabetes en erfelijkheid te onderzoeken.

Ik besef dat deze individualized medicine benadering in strijd lijkt met de heersende tendens om voor zoveel mogelijk ziektebeelden behandelingsstandaarden, -richtlijnen en -protocollen op te stellen, die evidence-based dienen te zijn. Hoewel evidence-based medicine op dit moment een hoge status in de gezondheidszorg heeft bereikt, zijn er nogal wat kanttekeningen tegen te maken, zoals ook al eerder gebeurde door de winnaar van de Federa-prijs Jan Klijn in een artikel in *Mediator*¹⁷. Ik som ze hier op.

Ten eerste kijkt evidence-based medicine terug in de tijd – de grote onderzoeken die zijn gepubliceerd en waarop de evidence is gebaseerd zijn meestal vele jaren tevoren begonnen en de situatie van toen is vaak niet meer te vergelijken met die van nu.

Ten tweede is er vaak veel discussie over de uitkomsten van de grote onderzoeken, die de basis voor het bewijs vormen. Bijvoorbeeld *proactive*, een groot onderzoek naar het effect van pioglitazone op cardiovasculaire aandoeningen bij mensen met een gecompliceerde diabetes¹⁸ werd begeleid door een editorial in de *Lancet* met de veelzeggende titel: 'some answers, many questions'¹⁹. Een gegeven onderzoek kan leiden tot eindeloze discussies en uiteenlopende meningen. Het bovengenoemde onderzoek is daar een mooi voorbeeld van en leidt tot op de dag van vandaag tot controversen. Toch vormde het onderzoek de basis voor een keuze in de herziene NHG-standaard type 2 diabetes. Beter onderzoek was op dat moment overigens niet beschikbaar.

Een andere kanttekening bij evidence-based medicine is het feit dat de patiënten die meedoen aan de onderzoeken worden geacht representatief te zijn voor de 'gemiddelde' patiënt in de spreekkamer, maar er veelal aanzienlijk van verschillen, onder andere door selectie: kinderen, patiënten boven een bepaalde leeftijd en patiënten bij

wie tegelijkertijd andere aandoeningen bestaan worden uitgesloten. Bovendien betreft het nogal eens patiënten uit een ander gezondheidszorgsysteem. Zo namen aan het eerder genoemde onderzoek grotendeels patiënten uit Oost-Europa deel, die op sommige punten leken te worden onderbehandeld²⁰. Het is daarmee de vraag of uitkomsten van het onderzoek ook toepasbaar zijn voor de patiënt die voor ons in de spreekkamer zit.

Omdat er meer eisen worden gesteld aan ondersteunende onderzoeken en vergoedingsinstanties ook steeds meer evidence eisen, wordt het op de markt brengen van nieuwe producten duizelingwekkend kostbaar. Deze hoge kosten lonen zich nog alleen voor veel voorkomende aandoeningen, waar diabetes dan ‘gelukkig’ nog wel toe behoort, maar zal ook leiden tot een hogere prijs voor die middelen die het wel redden tot de klinische toepassing. De *Elsevier* van 14 november 2007 kopte al ‘Een pil als een Ferrari’ en ‘langzaam maar zeker worden geneesmiddelen onbetaalbaar’²¹. Illustratief is hierbij de inhalatie-insuline Exubera, die door Pfizer werd gepositioneerd als breed toepasbaar alternatief voor insuline injecties. Het middel bleek echter alleen toegepast en vergoed te worden voor een heel beperkte groep patiënten met prikfobie of ernstige huidproblemen. Voor deze patiënten zou deze insuline inderdaad een meerwaarde kunnen hebben. Pfizer heeft recent echter besloten om het middel terug te trekken van de markt omdat er te weinig omzet was²². Helaas voor de paar bijzondere patiënten, onder andere op de afdeling Kindergeneeskunde alhier, voor wie het wel een oplossing leek te zijn.

Beseft moet ook worden dat de onderzoeken – clinical trials – waarop de evidence is gebaseerd vrijwel allemaal worden ontworpen en betaald door de farmaceutische industrie. Het is hen niet kwalijk te nemen dat zij onderzoeken over het algemeen zo inrichten dat de kans op mislukken zo klein mogelijk is. Een vaak gebruikte manier daarvoor is vergelijking met placebo (neppil). Wanneer een geneesmiddel dan een gunstig effect laat zien is het niet duidelijk of dit wordt verklaard door een effect van het geneesmiddel zelf of door het algemener werkingseffect. Voorbeelden zijn een aantal trials met bloeddrukverlagende middelen²³⁻²⁵. In deze onderzoeken laten deze geneesmiddelen een gunstig effect zien ten opzichte van placebo, maar het is niet zeker of dit wordt verklaard door de bloeddrukverlaging, of door de specifiek manier waarop het onderzochte middel de bloeddruk verlaagt. In het eerste geval zou het niet uitmaken met welk middel de bloeddruk verlaagt zou worden, in het tweede geval wel²⁶.

Tot slot moet worden beseft dat nog steeds voor tal van handelingen in de geneeskunde het bewijs van de effectiviteit ontbreekt. Dus zelfs de mooiste evidence-based richtlijn is voor het grootste deel niet gebaseerd op evidence. Interessant genoeg bleek overigens uit een recent artikel in het online tijdschrift *PloS Medicine*, een tijdschrift met een hoge impact van 13,8, dat slechts een klein deel van de aanbevelingen van een negental cardiovasculaire risicoricthlijnen, waaronder drie op het gebied van diabetes, daadwerkelijk evidence-based waren²⁷.

Alle bovengenoemde kanttekeningen en beperkingen nemen niet weg dat evidence-based medicine van veel waarde is voor de geneeskunde. Het feit dat de bewijzen nooit

perfect zijn is nu eenmaal een gegeven. Wat wel een bezwaar tegen evidence-based medicine blijft, is het feit dat de vele kennis die is verkregen met biochemisch, pathofysiologisch, celbiologisch en epidemiologisch onderzoek, met dieronderzoek en klinische experimenteel onderzoek niet gebruikt wordt. Deze kennis wordt juist wel meegenomen in wat in Nijmegen is gaan heten mechanism-based medicine, die kan worden omschreven als medisch handelen op grond van kennis van fysiologie en pathofysiologie, anders gezegd van de kennis hoe ziekten in elkaar zitten en tot stand komen. Mechanism-based medicine is eerder genoemd door de professoren Paul Smits, Roland Laan²⁸ en André Verbeek. In mechanism-based medicine wordt ook de eigen klinische expertise betrokken én de voorkeuren en verwachtingen van de patiënt. Kennis over het mechanisme van een ziekte is nodig om te kunnen individualiseren en zo komen we enigszins in de richting van mijn eerder genoemde individualized medicine.

Dit concept laat zich illustreren aan de hand van de volgende casus: bij een jongeman van 25 jaar kwam diabetes voor bij vader, ooms, neven en nichten. Dit past bij een monogenetische vorm van diabetes die ook wel MODY wordt genoemd²⁹. Na een motorongeval werd patiënt opgenomen in verband met een verbrijzelde nier. Tijdens opname bleken de bloedglucosewaarden duidelijk verhoogd. Bij MODY is er sprake van een pure insulinesecretiestoornis. Op grond hiervan werd deze patiënt behandeld met een su-preparaat en niet met metformine welke volgens de richtlijn eerste keus zou zijn. Met deze behandeling was en is de diabetes fraai geregeld. Inmiddels is ook gebleken dat bij MODY su-preparaten duidelijk effectiever zijn dan metformine^{30, 31}, dus inmiddels is deze behandeling in feite ook evidence-based (ofschoon nog niet onderdeel van een richtlijn). Eigenlijk is dat de meest ideale situatie: wanneer er zowel op basis van effect als op basis van mechanisme gegevens beschikbaar zijn die een gunstige werking aannemelijk maken.

U zult zich misschien afvragen: wie moet die mechanism-based behandeling dan wel gaan verlenen. Dat brengt mij op mijn derde boodschap: diabeteszorg ontketend.

DIABETESZORG ONTKETEND

Op 15 november 2007, niet toevallig daags na Wereld Diabetes Dag, werd feestelijk de geactualiseerde zorgstandaard van de Nederlandse Diabetesfederatie gepresenteerd en uitgereikt aan de leden van de Federatie – patiënten, huisarts, diabetesverpleegkundige, praktijkondersteuner, diëtiste, internist en apotheker. Terecht wees dr. Wim de Grauw, de voorzitter van de actualiseringswerkgroep op het belang van de standaard, die als kwaliteitsanker kan dienen voor de verdere opbouw van de diabeteszorg³².

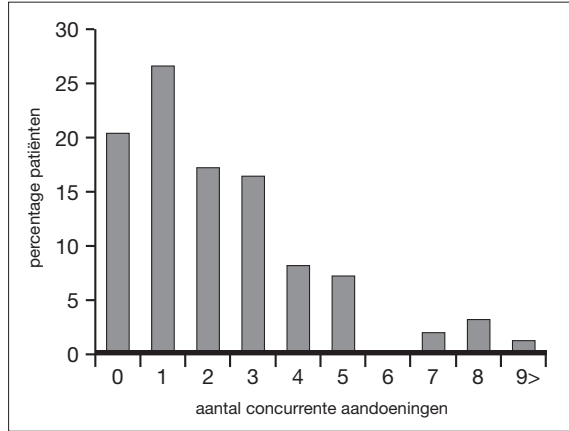
Veelal wordt daarbij in één adem genoemd: ketenzorg. Ketenzorg is in en wordt soms gepresenteerd als de wonderolie voor problemen in de zorg. Er zijn verschillende manieren om tegen ketenzorg aan te kijken. Het duidelijkst vind ik een keten als de hartchirurgische keten waarin van begin tot eind precies duidelijk is wie wat doet en hoe, waardoor de verschillende schakels van de ketens optimaal op elkaar aansluiten. Andere

voorbeelden zijn de diverse ketens in de oncologie. Van die ketens zie ik evident de voordelen. In die zin is diabeteszorg een ander soort keten: daarbij zit de essentie van de keten in de optimale afstemming van de zorg van de verschillende zorgverleners (in feite multidisciplinaire zorg). De term disease management wordt wel gebruikt en pleit.

In 2005 is er door een taakgroep georganiseerd vanuit het ministerie van vws de

diabetesketen-diagnosebehandelcombinatie ontworpen, onder andere met de bedoeling om de kwaliteit van zorg te verbeteren, om marktwerking te stimuleren en om dure diabeteszorg uit de tweede en derde lijn te halen. Ik heb nogal wat bedenkingen tegen dit concept, onder andere doordat het in plaats van samenwerking juist concurrentie tussen eerste en tweede lijn dreigt te bevorderen en daar gaat dan weer een beetje de keten. Er zijn echter ook andere inhoudelijke bezwaren en in figuur 11 wordt dit geïllustreerd. Deze figuur toont de resultaten van een onderzoek dat is uitgevoerd onder leiding van professor Nieuwenhuizen Kruzeman uit Maastricht bij een groep van honderd patiënten van boven de 60 jaar³³. Bij hen is nagegaan hoeveel andere ziekten zij hadden naast hun diabetes. Die andere ziekten werden omschreven als concurrente aandoeningen. Uit het onderzoek bleek dat slechts 20 procent geen enkele andere aandoening had, en maar liefst 35 procent drie of meer andere aandoeningen had, die dus op zichzelf los stonden van de diabetes. Dit gelijktijdig bestaan van meerdere ziekten wordt ook wel multimorbiditeit of polymorbiditeit genoemd en in de context van diabetes is dat dus eerder regel dan uitzondering.

Multimorbiditeit is om een aantal redenen van belang. Het komt veel en steeds vaker voor in onze vergrijzende populatie. Multimorbiditeit compliceert het diagnostisch proces. Als je al klachten van de ene aandoening hebt valt het moeilijk om daarnaast de klachten van een andere aandoening te herkennen. Multimorbiditeit compliceert de behandeling doordat adviezen strijdig kunnen zijn, door geneesmiddelinteracties en doordat de zorg intensiever en complexer wordt. Richtlijnen zijn problematisch en in het algemeen niet evidence-based, want, zoals genoemd, dit soort patiënten past niet in onderzoeken en niet in richtlijnen. Er bestaat een sterke overtuiging dat multimorbiditeit vraagt om een medisch-generalistische zorg waarbij regie nodig is.



Figuur 11.

Professor Schellevis, in 2006 benoemd tot bijzonder hoogleraar 'Multimorbiditeit in de huisartsenpraktijk' aan de VU in Amsterdam, stelt in zijn oratie³⁴: 'Ziektespecifieke zorgprogramma's staan haaks op de behoeften van patiënten met multimorbiditeit en haaks op generalistische zorg. Voor deze patiënten is dat een verkeerd signaal. Generalistische zorg en ziektespecifieke zorgprogramma's staan wat mij betreft op gespannen voet met elkaar.' De titel van een column in Mediator die aan dit onderwerp gewijd was, kopte veelzeggend: 'managen we ziekten of zieken'³⁵. Ik vind dat we terug moeten naar een ziekegeoriënteerd model of anders gezegd van disease management naar case management. Het doet mij deugd dat dit gedachtegoed ook leeft in de eerste lijn hier in de Nijmeegse regio. Er zijn hier wel initiatieven geweest om te komen tot een diabetesketenzorggroep, maar er is besloten om dit te vatten in een breder kader van de zorg voor chronisch zieken en dat lijkt me heel verstandig.

In een artikel over chronische zorg van *de Volkskrant* van 10 november jongstleden was te lezen: 'Patiënt wil de beste dokter'. Los van het feit dat dit wel een heel open deur is, intrigeerde mij met name de subtitel: 'Achmea Zorg probeert zorg voor chronisch zieken bij de huisarts te houden'. Wat is dan precies de beste dokter voor iemand met diabetes, vroeg ik mij af. Wel... dat hangt ervan af. In het algemeen zal die in ieder geval een redelijk verstand van diabetes moeten hebben. Die dokter heeft om zich heen een team van mensen die specifieke deskundigheid bezitten op deelterreinen, bijvoorbeeld ten aanzien van voeding, beweging, voeten. Het is daarbij duidelijk wie wat kan en wie wat doet en die afspraken staan ook op papier. Die dokter werkt volgens een standaard. Deze vormt de leidraad voor de behandeling, hoewel daar beargumenteerd vanaf kan worden geweken. Daarnaast kan die dokter laten zien wat hij doet en wat zijn resultaten zijn. Minstens even belangrijk is: die dokter heeft ook verstand van andere algemeen voorkomende aandoeningen en voert de totale regie over de zorg. U zult herkennen dat hier het profiel van de in diabetes geïnteresseerde huisarts staat en het is dus ook terecht dat het overgrote deel van de mensen met diabetes door hun huisarts worden begeleid.

Ik heb u er echter in deze rede op gewezen dat dé patiënt met diabetes niet bestaat. Soms wordt de patiënt namelijk complexer, hetzij omdat de diabetes complex is, hetzij omdat de patiënt om wat voor reden dan ook zelf complex is. Wat is de beste dokter voor een dergelijke complexe patiënt? De Diabetes Huisartsen Adviesgroep, de *DIHAG*, een netwerkorganisatie van huisartsen, met een duidelijke belangstelling voor diabetes, heeft daar een genuanceerde mening over. Zij stelt dat het werken volgens de *NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2* impliceert dat alle patiënten worden behandeld en begeleid volgens het standaardprotocol ('confectie'), dat in overleg met de patiënt en afhankelijk van de uitkomsten en de specifieke situatie wordt aangevuld tot een individueel behandelplan ('maatwerk'). Het zal u duidelijk zijn dat voor het aanmeten en maken van een maatpak meer dan gemiddeld vakmanschap nodig is.

De beste dokter voor een dergelijke complexe patiënt zal een dokter zijn met véél kennis van diabetes, ook nu met een team om zich heen van mensen met specifieke

deskundigheid op deelterreinen, met name toegespitst op complexe patiënten. Deze specialist zal veelal een individueel behandelplan moeten opstellen omdat werken volgens de standaard in het algemeen niet toereikend is gebleken. Ook deze dokter kan laten zien wat hij doet en wat zijn resultaten zijn. Evenzeer geldt ook hier dat deze dokter tevens verstand heeft van veel algemeen voorkomende aandoeningen en in staat is om de regie over de specialistische zorg te voeren. Ik denk dat u in deze dokter de internist herkent – een specialist met zes jaar opleiding en met extra kennis en ervaring op het gebied van diabetes, maar nog steeds een internist. Ik zou zelfs zeggen een algemeen internist.

Uit onderzoek dat is verricht onder leiding van professor Guy Rutten, hoogleraar diabetologie in de eerste lijn, blijkt dat de populatie die door huisartsen en internisten worden behandeld inderdaad verschilt, maar dat de resultaten, gecorrigeerd voor de verschillen in case-mix, vergelijkbaar zijn³⁶. Dus het antwoord op de vraag welke dokter de beste dokter is, hangt helemaal af van de soort patiënt. Het is vaak de huisarts, maar, indien complex, de algemeen internist.

Nog enkele woorden over die algemeen internist. In zijn afscheidscollege heeft prof. dr. A. van 't Laar aangegeven dat in tal van situaties de ideale internist voor een patiënt een algemeen internist is³⁷. Professor van 't Laar, zelf een schoolvoorbeeld van een algemeen internist hield deze afscheidsrede in 1992, maar sedertdien is er een voortdurende verdere proliferatie van deelgebieden en subspecialisaties ontstaan. Het is boeiend om te merken dat inmiddels de weg terug lijkt ingezet. Immers het zijn dezelfde elementen die ik vandaag met u heb besproken in de context van diabetes: de toenemende noodzaak tot individualiseren, de multimorbiditeit en de behoefte aan een regisseur die maken dat er een hernieuwde vraag is naar een algemeen internist, tegenwoordig ook aangeduid als een internist met een meervoudig profiel. Deze nieuwe koers sluit naadloos aan bij de nieuwe missie en profielkeuze van de Nederlandse Internisten Vereniging om te streven naar meer geïntegreerde dan gefragmenteerde zorg, uitdrukkelijk vanuit het perspectief van de patiënt³⁸.

En daarbij kom ik automatisch uit bij degene die echt de regie over zijn ziekte moet voeren: de patiënt zelf. Mijn laatste casus: een patiënte had na veertig jaar diabetes ondanks een slechte instelling in het geheel geen complicaties. Hoe kan dat? Ik vroeg haar op een dag: 'Hoe doet u dat toch – wat is uw geheim?' De keer daarop gaf ze mij een briefje en zei: 'U vroeg mij toch naar mijn geheim. Hier is het' Hier is het geheim dan en vanaf nu is het dus ook uw geheim. Het geheim van een gezonde diabeet is volgens deze patiënte: 'Een positieve instelling ten opzichte van de ziekte. Stress positief gebruiken. Een gezonde voedingskeuze'. Als hoogleraar kan ik niet alles zomaar als wetenschappelijk onderbouwd aannemen, maar ik zie twee keer het woord positief. Een positieve instelling, die wil ik graag meenemen op mijn reis met de patiënt op de moeilijke en bochtige weg die leven met diabetes heet. Ik voel me daarbij een gids. Om iemand te kunnen gidsen moet je natuurlijk wel de weg kennen. Het valt te overwegen om een kwalificatie in te voeren voor behandelaars van patiënten met diabetes die hebben kunnen laten zien dat ze vertrouwd zijn met de route.

Een binnenvaartschipper mag ook niet zo maar gaan varen. Al heel lang bestaan ook hier eisen, keurig neergelegd in een beroepscompetentieprofiel. Om op de Rijn te mogen varen moet je een zogenaamd Rijnpatent hebben, die geldt vanaf de grens tot een bepaalde plaats stroomopwaarts. Het Rijnpatent van mijn grootvader en naamgever reikte tot Straatsburg, dat is het op een na hoogste niveau. In Straatsburg staat kilometerraai 288 en vandaar is het nog ruim 700 kilometer tot Rotterdam. Schipper en dokter – ach het is ook weer niet zo verschillend.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren, nu ik aan het einde ben gekomen van mijn rede wil ik nog enkele minuten gebruiken om een woord van dank uit te spreken.

In de eerste plaats dank ik het College van Bestuur en het stichtingsbestuur van de Radboud Universiteit en de Raad van Bestuur van het UMC St Radboud voor het vertrouwen dat uit mijn benoeming spreekt.

Ik dank ook de Diabetes Vereniging Nederland, die in oorsprong deze leerstoel in het leven heeft geroepen en in het bijzonder dr. Wim Wientjes, voorheen voorzitter en inmiddels actief in de International Diabetes Federation, die de herbezetting van deze leerstoel en mijn kandidatuur daarvoor sterk heeft bepleit. Het geeft mij als dokter een goed gevoel dat mijn benoeming door de patiënten sterk wordt gesteund en ik zal bij de invulling van mijn leeropdracht graag samenwerken met de vereniging.

Dames en heren studenten, ik weet niet of u het gemerkt heeft, maar de afgelopen jaren is er in steeds meer kern- en keuzeblokken onderwijs over diabetes bijgekomen. En dat is terecht, want vrijwel iedere arts zal in zijn latere carrière met deze aandoening te maken krijgen. Ik ben vast van plan om ook in het bloke overstijgende wetenschappelijk onderwijs diabetes een belangrijke plaats te laten innemen en ik zal me sterk maken voor mogelijkheden tot extra verdieping, zoals nu ook al gebeurt met de masterclass interne geneeskunde die in de afgelopen vijf jaar tot een groot succes is uitgegroeid.

In 1996, vlak voor mijn promotie was ik tutor voor een groep studenten die werd voorbereid op het co-assistentenschap. Dat heette toen algemeen coschap ALCO. Ik vroeg aan die groep: 'Willen jullie niet een stelling maken voor mijn proefschrift?'. Zij kwamen met de volgende stelling 'Een diabetespatiënt hoeft niet altijd scherp ingesteld te zijn, een co-assistent daarentegen wel'. Ik zou die stelling eigenlijk nog iets willen aanpassen tot: 'Zowel voor diabetespatiënten als voor studenten geldt: het is altijd een kwestie van de juiste instelling.'

Bij mijn vorming en opleiding tot internist hebben de eerste twee jaren in Amersfoort een belangrijke rol gespeeld. Onder leiding van de opleider, dr. David Bonte, hier vandaag aanwezig, heb ik een schat aan ervaring op kunnen doen. Ook de ongekende

saamhorigheid met de vier andere assistenten van destijds, hier vandaag allen aanwezig, maakten die twee jaar tot een intense ervaring.

Veel dank ben ik verschuldigd aan professor Ab van 't Laar, destijds hoofdopleider, die mij al tijdens mijn co-schappen aannam voor de opleiding tot internist. Beste Ab, jij was het ook die mij aan het eind van mijn opleiding richting algemene interne geneeskunde en diabetes stuurde. Hoewel je weinig op de voorgrond trad, ben ik wel sterk beïnvloed door jouw opvattingen over de sterke samenhang van de interne subspecialismen en over de positie van de algemene interne geneeskunde.

Professor Jos Lutterman dank ik voor het goede voorbeeld dat hij mij gaf in de omgang met patiënten met diabetes en in mijn verdere ontwikkeling tot diabetoloog. Beste Jos, jij was zelf hét voorbeeld van de generalistische dokter die ik vandaag bepleit heb, bij jouw patiënten was er nooit de vraag wie er precies de regie had. Ik ben er trots op dat ik jou als leerstoelhouder mag opvolgen.

Professor Jos van der Meer dank ik voor de steun die ik van hem kreeg op cruciale punten in mijn loopbaan. Beste Jos, jij hebt een belangrijke rol gespeeld in mijn uiteindelijke benoeming. Ik sta telkens weer versteld van je vermogen om dingen voor elkaar te krijgen en van je gave om verschillende dingen tegelijkertijd te doen. Jij hebt de afdeling Algemene Interne Geneeskunde in Nijmegen uitgebouwd tot de meest productieve van het ziekenhuis en tot de grootste interne afdeling van het land en je hebt de opleiding tot internist opgewerkt tot de best aangeschrevene. Het is een voorrecht om op zo'n afdeling te mogen werken. Daarnaast heb je ook het door mij zojuist bepleite algemeen interne karakter weten te bewaren, ondanks nogal wat tegenkrachten. Weet je daarin krachtig gesteund door de groep diabetologen, want alleen door in de breedte te gaan houden we voldoende diepgang is mijn overtuiging.

Professor Paul Smits, jij hebt het beste in mij naar boven gebracht, me gekneed en gevormd op wetenschappelijk vlak, maar ook daarbuiten. Ik bewonder je vermogen om complexe materie terug te brengen tot de essentie. Jij bent mijn belangrijkste mentor. Dat was zo tijdens mijn promotietraject – dat is nog steeds zo. Ook je warme persoonlijke interesse waardeer ik zeer. Het is fijn als je zo'n persoon ook nog eens je vriend mag noemen.

Professor Jacques Lenders dank ik voor zijn ongekende inzet en voor zijn voorbeeldrol die hij speelt binnen onze afdeling. Beste Jacques, dankzij jou hebben wij anderhalf jaar in Amerika gewerkt en geleefd, een onvergetelijke ervaring.

Veel dank ben ik verschuldigd aan mijn collegae diabetologen, Bernadette Cools, dr. Lammy Elving, dr. Bastiaan de Galan, momenteel werkzaam in Australië, dr. Petra van Gurp, dr. Frank Huvers en dr. Gerald Vervoort en de fellows Esther Derksen, Renate Koops en Inge Hommel voor de saamhorigheid, de warmte en de steun.

Diabeteszorg is teamwerk en ik prijs me gelukkig met een goed op elkaar ingespeeld team, ik zou bijna het woord geoliede keten in de mond nemen. Diabetesverpleegkundigen Petra van de Ven, Sandra Hendriks, Sandra van de Heuvel en Lisa Zimmerman, diëtistes Marije Baggen en Renske Regelink, podotherapeut René Ottens en klinische psychologe Ellen Bazelmans, jullie allen samen zorgen ervoor dat ons product diabeteszorg op maat daadwerkelijk geleverd kan worden.

Dames en heren medewerkers van de afdelingen Algemeen Interne Geneeskunde en Endocrinologie, de polikliniek, en de verpleegafdelingen EOV en E30, ik dank u voor de uitstekende samenwerking.

Leden van het bestuur van het Topcentrum Genetische en Metabole Aandoeningen, ik dank u voor de mogelijkheid een bijdrage aan de koers en strategie te mogen leveren en voor de warme collegialiteit.

Geachte promovendi, Marlies Bosselaar, Alexandra Mulder, Alexander Rennings, Marc Gomes, JeanneMargot Kroese, Henri Jansen, Fleur Poelkens en binnenkort Kim van de Ven, het is een groot voorrecht om jullie te mogen begeleiden en te kunnen werken met dergelijke getalenteerde mensen.

Alle familieleden, vrienden, kennissen en collega's dank ik voor hun aanwezigheid.

Mijn ouders kunnen deze plechtigheid helaas niet meer meemaken – zij zouden het misschien ook niet hebben kunnen geloven. De waarden die ik van hen heb geleerd: mouwen opstropen en aanpakken – werk afmaken – zelfstandig zijn, hebben mij ver gebracht.

Dames en heren daar ziet u ze dan, mijn drietal, Hedwig, Reinier en Laura. Geweldig trots ben ik op ze, en naar ik begrepen heb, zijn zij dat nu vandaag ook een klein beetje op mij.

En dan nu Johanna, mijn steun en toeverlaat, al meer dan 27 jaar. Zij heeft er voortdurend voor gewaakt dat ik niet te ver doorsloeg in de tijd die ik aan werk besteedde ondanks mijn zwakke tegenwerpingen dat mijn werk zo boeiend en zo belangrijk was en dat werk en privé nu eenmaal niet te scheiden zijn. Daarom Johanna draag ik deze rede op jou.

Ik heb gezegd.

REFERENTIES

- 1 De term diabetologie is niet algemeen ingeburgerd en het is niet altijd duidelijk wat er mee bedoeld wordt. In de Nederlandse versie van Wikipedia komt het woord Diabetologie niet voor, wel in de Duitse en de Engelse versies. Daarin wordt diabetologie omschreven als de klinische zorg voor patiënten met diabetes, maar dat is mijns inziens een te beperkte omschrijving. In het Van Dale woordenboek hedendaags Nederlands staat bij 'di-a-be-to-lo-gie (de ~ (v.))': de wetenschap aangaande suikerziekte'. Ik duid diabetologie zowel als de wetenschap als de toepassing daarvan in de patiëntenzorg.
- 2 UN-Resolutie 61/225, 20 december 2006, toegankelijk via: http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/UN_Resolution.pdf
- 3 *Algemeen dagblad*, 26 oktober 2007; toegankelijk via: <http://www.ad.nl/binnenland/article1777370.ece>
- 4 *Kosten van Ziekten in Nederland 2003*. Rapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, 2006. Toegankelijk via: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/270751010.pdf>
- 5 Zie: http://www.diabetes.ca/Section_About/timeline.asp
- 6 Lister J, Nash J, Ledingham U. 'Constitution and insulin sensitivity in diabetes mellitus' *Br Med J* 1951; 1:376-9.
- 7 WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980) Second Report. World Health Organization, Geneva.
- 8 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: 'Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus' *Diabetes Care* 2003; 26:3160-3167.
- 9 Gale EA. 'Declassifying diabetes' *Diabetologia* 2006; 49:1989-95.
- 10 De woorden suiker en glucose worden vaak door elkaar gebruikt, maar zijn in feite niet hetzelfde. Het woord 'suiker' komt uit het Sanskriet sharkara, wat later het Arabische al sukkar is geworden. Synoniemen voor suiker zijn sucrose, saccharose, kristalsuiker en rietsuiker. Suiker is een disaccharide en bestaat uit de twee samengekoppelde moleculen glucose (druivensuiker) en fructose (vruchtsuiker). De laatste zijn monosacchariden. Het kernprobleem bij diabetes is een verhoogd bloedglucosegehalte dus in theorie zouden we beter kunnen spreken over druivensuikerziekte dan over suikerziekte.
- 11 Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. 'Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus' *Ann Intern Med* 2006; 144:350-7.
- 12 CTM staat voor Centre for Translational Molecular Medicine. Voor verdere informatie zie: www.CTMM.nl
- 13 Börjeson M. 'The aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs' *Acta Paediatr Scand* 1976; 65:279-87.
- 14 Ravussin E, Bouchard C. 'Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets' *Eur J Pharmacol* 2000; 410:131-145.
- 15 Meer informatie over het Parelsnoerinitiatief is te vinden op : <http://www.string-of-pearls.org/>
- 16 *New York Times*, 8 augustus 2006, toegankelijk via <http://www.nytimes.com/2006/08/08/health/08diab.html>
- 17 Evenblij M. 'Louter evidence-based medicine is een verarming' *Mediator* 2007; 18:4-6.
- 18 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. 'Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial' *Lancet* 2005; 366:1279-89.
- 19 Yki-Järvinen H. 'The PROactive study: some answers, many questions' *Lancet* 2005; 366:1241-2.

- 20 Holleman F, Gerdes VEA, Vries JH de, Hoekstra JBL. 'Onderzoek naar pioglitazon als secundaire preventie van
cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetes mellitus type 2: onvoldoende bewijs' *Ned Tijdschr
Geneeskd* 2006; 150; 358-60.
- 21 Elsevier 17 november 2007. 'Een pil als een Ferrari', 90-91.
- 22 Op 18 oktober 2007 maakte Pfizer bekend dat het niet langer de inhalatie insuline Exubera zal leveren aan
patiënten. In te zien via: www.exubera.com
- 23 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z,
Shahinfar S 'RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients
with type 2 diabetes and nephropathy' *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
- 24 HOPE Study Investigators, 'Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with
diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy' *Lancet* 2000; 355:253-9.
- 25 Patel A 'ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combina-
tion of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2
diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial' *Lancet* 2007; 370:829-40.
- 26 Kaplan NM. 'Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE?' *Lancet* 2007; 370:804-5.
- 27 McAlister FA, van Diepen S, Padwal RS, Johnson JA, Majumdar SR. 'How evidence-based are the recommen-
dations in evidence-based guidelines?' *PLoS Med* 2007; 4:e250.
- 28 Oratie prof. dr. R.F.J.M. Laan, *Zeg het met bloemen*, 2006, ISBN 90-9021267-1
- 29 Maassen JA, Lemkes HH, Losekoot M. 'Van gen naar ziekte; 'maturity-onset diabetes of the young' (MODY),
monogenetisch overervende vormen van diabetes mellitus' *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145:1352-3.
- 30 Bosselaar M, Hattersley AT, Tack CJ. 'Opmerkelijke gevoeligheid voor sulfonylureumderivaten bij patienten
met een monogenetische vorm van diabetes (MODY)' *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146:726-9.
- 31 Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. 'Genetic cause of hyperglycaemia and
response to treatment in diabetes' *Lancet* 2003; 362:1275-81.
- 32 In te zien via [http://www.diabetesfederatie.nl/folder-preventie-in-praktijk/zorgstandaard/ndf-zorgstandaard/
download.html](http://www.diabetesfederatie.nl/folder-preventie-in-praktijk/zorgstandaard/ndf-zorgstandaard/download.html)
- 33 Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Van Bussel BCT, Pijpers E. 'De zorg voor chronisch zieken' *Medisch Contact*
2006; 61 (45): 1803-1806.
- 34 Oratie prof. dr. F.G. Schellevis, *Je gaat het pas zien als je het door hebt*, 2006, ISBN: 90 6905 813 8
- 35 Van Megchelen P. Oratie. 'Dilemma: managen we ziekten of zieken?' *Mediator* 2006; 17:24.
- 36 Van Bruggen AR, Gorter KJ, Stolk RP, Zuihthoff NPA, Verhoeven RP, Rutten GEHM. 'Overall quality of diabetes
care in a defined geographic region: different sides of the same story' *Br. J. General Practice* 2008, in press.
- 37 Afscheidscollege professor A. van 't Laar. *Op zoek naar evenwicht*. 1992, ISBN 90 373 0145 2
- 38 De Graaf J. Concilium Medicinae Internae. 'Van het 'profiel van de algemeen internist' naar de 'internist met
profielen'. *NIV Nieuwsbrief* 2007; 30:7-11.