

25 JAAR N.V.D.O.

**Nederlandse Vereniging
voor Diabetes Onderzoek**

INHOUDSOPGAVE

	Blz.
Dankwoord	5
Statuten van de NVDO	6
Request aan Hare Majesteit de Koningin	7
Het wetenschappelijk programma van de oprichtingsvergadering	9
Voorwoord - dr. B.H.R. Wolffenbuttel	10
25 jaar NVDO - prof. Dr. W.D. Reitsma	13
Rotterdam	
Diabetes onderzoek in Rotterdam	15
<i>Dr. H. J. Aanstoot</i>	
Amsterdam - VU	
Diabetes- epidemiologie: richting gevend voor het fundamenteel onderzoek en het zorgbeleid	18
<i>Prof. Dr. R. J. Heine</i>	
Groningen	
Pancreas- en eilandjestransplantatie	21
<i>Prof. Dr. R. Van Schilfgaarde</i>	
Nijmegen	
Heparan sulfate alterations in diabetic nephropathy	24
<i>Dr. J. Berden</i>	
Utrecht	
Cerebrale dysfunctie in diabetes mellitus	28
<i>Prof. Dr. W.H. Gispen</i>	
Maastricht	
The relationship between hyperglycaemia and cardiovascular disease - pathophysiology and pharmacologic intervention	30
<i>Dr. B.H.R. Wolffenbuttel</i>	
Leiden	
De groeiende complexiteit van insulineresistentie en type 2 diabetes mellitus	35
<i>Mw. Dr. D.M. Outwens</i>	
Amsterdam - AMC	
Diabeteseducatie: wiens zorg en verantwoordelijkheid?	38
<i>Dr. R. J. Michels</i>	

Special guest lectures:

Oslo, Norway

A long term perspective on the Oslo Study -
relationship to biochemical markers of complications

40

Prof. Dr. K.F. Hanssen

Irving, Texas, USA

Erectile dysfunction

42

Dr. F.E. Kaiser

De leden van het eerste uur

44

DANKWOORD

Het jubileum symposium van de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek is tot stand gekomen door de hulp en ondersteuning van velen.

Een centrale rol binnen de NVDO wordt vervuld door onze secretaresse, mw. Lilian van 't Hull, die al jaren zorgt voor het administratief reilen en zeilen van de vereniging.

Het symposium is mede mogelijk gemaakt door de financiële ondersteuning van:

Novo Nordisk Farma BV

Pfizer BV

Eli Lilly

Hoechst Marion Roussel

LifeScan

Servier

Smith-Kline Beecham

Disetronic

Jansen Cilag

Minimed

Novartis

Parke Davis

Roche

Het bestuur en de leden van de NVDO zijn hen zeer veel dank verschuldigd voor hun continue ondersteuning gedurende de afgelopen jaren.

DE TITELPAGINA VAN DE STATUTEN VAN DE NVDO

STATUTEN VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DIABETESONDERZOEK

Naam en Zetel

Artikel 1

1. De vereniging draagt de naam: Nederlandse Vereniging voor Diabetesonderzoek. Zij wordt hierna genoemd: de vereniging.
2. Zij is gevestigd te Leiden.

Duur en verenigingsjaar

Artikel 2

1. De vereniging is aangegaan voor een tijdvak van 29 jaar, te rekenen van de dag van haar oprichting, zijnde 16 november 1974 en derhalve eindigende 16 november 2003.
2. Het verenigingsjaar valt samen met het kalenderjaar, met dien verstande, dat het eerste verenigingsjaar loopt van de dag van oprichting tot ultimo 1975.

Doel

Artikel 3

De vereniging stelt zich ten doel het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek op het gebied van diabetes mellitus (suikerziekte) en de toepassing van hierbij verkregen resultaten.

DE OPRICHTINGSACTE

Request

Aan Hare Majesteit de Koningin

Geven met verschuldigde eerbied te kennen:

1. Bouman, Paul Rudolf, hoogleraar in de Experimentele Endocrinologie
aan de Rijksuniversiteit te Groningen, wonende
te Haren-Gr., Rijksstraatweg 315^a,
2. Terpstra, Janke, lector in de Inwendige Geneeskunde
aan de Rijksuniversiteit te Leiden, wonende
te Leiden, de Gijsselaarstraat 2,

ten deze handelende als respectievelijk voorzitter en secretaris van de
vereniging: Nederlandse Vereniging voor Diabetesonderzoek, gevestigd te
Leiden, en die vereniging als zodanig overeenkomstig artikel 12, tweede
zin, van de hierna bedoelde statuten rechtsgeldig vertegenwoordigende;

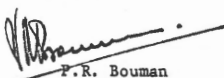
te dezer zake domicilie kiezende ten huize van
de voorzitter Prof. Dr. P.R. Bouman;

- dat op een op 16 november 1974 gehouden vergadering is opgericht de
Nederlandse Vereniging voor Diabetesonderzoek, gevestigd te Leiden;
- dat op de oprichtingsvergadering de statuten van de vereniging werden
vastgesteld overeenkomstig de bijgevoegde exemplaren daarvan;
- dat op die vergadering de wenselijkheid werd uitgesproken dat deze
vereniging rechtspersoonlijkheid zou verkrijgen;
- dat aan de ondergetekenden werd opgedragen ter verkrijging van
die rechtspersoonlijkheid de vereiste Koninklijke goedkeuring aan te vragen
en zo nodig in de vastgestelde statuten die veranderingen aan te brengen,
welke namens Uwe Majesteit ter bekoming van die goedkeuring verlangd
mochten worden;

Redenen, waarom zij zich, onder overlegging van
twee exemplaren van de statuten van genoemde
vereniging, wenden tot Uwe Majesteit met eerbiedig
verzoek de statuten van de vereniging goed te
keuren.

Hetwelk doende, enz.

20 januari 1975


P.R. Bouman


Mevr. J. Terpstra

HET PROGRAMMA VAN DE OPRICHTINGSVERGADERING VAN DE NVDO

Programma van de oprichtingsvergadering van de

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DIABETESONDERZOEK.

16 november 1974 te Utrecht, Beatrixgebouw, Jaarbeursplein.

10.00-10.30 uur	ontvangst, koffie	
10.30-10.40	opening	Prof. Dr. P.R. Bouman
10.40-11.05	Terugblik op het diabetesonderzoek sinds 1945	Prof. Dr. J.J. Groen
11.05-11.30	Regulatie van de insulineafgifte	Prof. Dr. P.R. Bouman
11.30-11.55	Pathologische anatomie van het pancreas bij diabetes	Prof. Dr. W. Gepts
11.55-12.15	discussie	
12.15-13.30	lunchpauze	
13.30-14.30	huishoudelijke vergadering (zie programma)	
14.30-14.55	De relatie tussen microvasculaire afwijkingen en diabetes	Prof. Dr. H. Doorenbos
14.55-15.10	theepauze	
15.10-15.35	Groeihormoon, human chorionsomatomammotropine en prolactine en de koolhydraatstofwisseling	Dr. J.L. Touber
15.35-16.00	Diabetes en zwangerschap	Dr. J. Terpstra.
16.00-16.15	discussie	
16.15	sluiting.	

VOORWOORD VAN DE VOORZITTER

De NVDO 25 jaar na de oprichting

Het boekje dat u nu in handen heeft, is uitgegeven naar aanleiding van het 25 jarig bestaan van de NVDO. In 1974 is door een aantal zeer actieve coryfeeën op het gebied van diabeteszorg en onderzoek onze vereniging opgericht. Elders schetst prof. Reitsma de tot stand koming van de NVDO, en de direct daarbij betrokkenen afkomstig uit de 'as' Leiden - Groningen: prof. Dr. W.D. Reitsma, prof. Dr. J. Terpstra, prof. Dr. P.R. Bouman, en dr. F. Gerritzen jr. De voorbije jaren is het bestuur van de NVDO in handen geweest van een schare van uitstekende onderzoekers én diabetes-behandelaars. Na prof. Dr. P.R. Bouman waren dat opeenvolgend prof. Dr. V. Cejka, prof. Dr. A.F. Casparie, dr. L. Verschoor, dr. E. Van Ballegooie, en dr. P.H.L.M. Geelhoed-Duijvestein. Onder hun leiding zijn binnen de vereniging een groot aantal activiteiten van de grond gekomen. Naast de traditionele wetenschappelijke voorjaars- en najaarsvergadering is de NVDO nauw betrokken als partner bij de Nederlandse Diabetes Federatie, tesamen met de Diabetesvereniging Nederland (DVN), de Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen (EADV), de Diabetes Education Study Group (DESG), en hopelijk binnenkort ook een vertegenwoordiging van de zijde van de huisartsen. Binnen de Diabetes Federatie is een overweldigend hoeveelheid activiteiten tot stand gekomen de laatste jaren, onder de bezielende leiding van dr. Van Ballegooie, zoals de NDF/CBO richtlijnen, de diabetespas, het project Integrale Kwaliteitszorg Diabetes, en een aantal belangwekkende symposia over diabetes zorg en behandeling. Ondanks deze vorderingen blijven er nog vele knelpunten op te lossen en wensen te vervullen, en vanuit de NVDO zal krachtig worden bijgedragen om de missie van de Diabetes Federatie te ondersteunen.

Op het gebied van wetenschappelijk onderzoek werkt de NVDO nauw samen met het Diabetes Fonds Nederland. Het DFN is één van de belangrijkste ondersteuners van het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van diabetes in Nederland. Binnen het bestuur van het DFN is één plaats ingeruimd voor een vertegenwoordiger van onze vereniging. Alhoewel in de nabije toekomst de organisatie structuur van het Fonds gaat veranderen, hopen wij dat de formele relatie tussen NVDO en DFN gestalte blijft houden.

Onder de 'paraplu' van de NVDO is een groep van jonge onderzoekers actief, die éénmaal per jaar bij elkaar komt, en onder de vlag van de ADDDG, de Anglo-Danish-Dutch Diabetes Group, jonge mensen met interesse voor diabetesonderzoek en behandeling tracht te trekken. De jaarlijkse bijeenkomsten van de ADDDG zijn alom bekend om hun uitstekende inhoud en vorm, en we hopen dat deze jeugdige onderzoekers nog jaren binnen dit gremium samen mogen komen.

Eén van de hoogtepunten van de najaarsvergadering is de uitreiking van de dr. F. Gerritzen prijs. De Stichting Dr. F. Gerritzen-prijs heeft ten doel "erkenning te verlenen aan nationale, uitnemende wetenschappelijke activiteiten op het gebied van diabetes mellitus". Zij tracht dit

ondermeer te bereiken door het jaarlijks uitreiken van een door Hoechst Marion Roussel B.V. aangeboden prijs van f 10.000,— aan in het Nederlandse taalgebied werkzame, afgestudeerde en gepromoveerde academici, op grond van hun klinisch relevant werk op het gebied van diabetes research, blijkend uit een dissertatie, gepubliceerd in de voorafgaande periode van twee jaar aan de prijs. Naamgever van deze prijs is dr. Frits Gerritzen (1904-1984), één van de pioniers op gebied van diabetes in Nederland. Dr. Gerritzen was sterk betrokken bij de maatschappelijke problemen van de diabetes-patiënt. Als Medisch Adviseur van de NVS, de Nederlandse Vereniging voor Suikerzieken, zette hij zich in voor de maatschappelijke acceptatie van de mens met diabetes. Zaken als keuring, rijbewijs, levensverzekeringspremie en de plaats van de diabetes-patiënt in het arbeidsproces hebben zijn diepgaande aandacht. Dr. Gerritzen was niet alleen belangrijk voor de NVDO, hij was in 1949 ook één van de mede-oprichters van de International Diabetes Federation, en van deze organisatie de eerste secretaris-penningmeester is. Onder zijn leiding werd in 1952 in Leiden het eerste congres van de IDF georganiseerd.

Inmiddels is het bestuur van de NVDO bezig om te komen tot de instelling van een nieuwe prijs, waarbij met name aandacht wordt gevestigd op nieuwe en baanbrekende projecten op het gebied van diabeteszorg. Immers, de doelstelling van de NVDO behelst niet alleen het *bespreken* van vorderingen op het gebied van wetenschappelijk onderzoek, maar ook de *toepassing* van de bij wetenschappelijk onderzoek verkregen resultaten. Met name wil de NVDO activiteiten stimuleren en belonen die de verkregen wetenschappelijke resultaten snel en efficiënt implementeren en integreren binnen de reguliere diabeteszorg.

Het jubileum symposium kent een bijzondere opzet. Er is voor gekozen om sleutelpersonen uit de academische klinieken een voordracht te laten houden, waarin een overzicht wordt gegeven van de belangrijkste vorderingen binnen het wetenschappelijk onderzoek en de diabeteszorg, waaraan door de betreffende universiteit is bijgedragen. Het bestuur hoopt daarmee de profilering van het Nederlandse wetenschappelijk onderzoek, dat vaak van een zeer hoog gehalte is, verder te stimuleren. Daarnaast zijn wij er in geslaagd om 2 uitmuntende buitenlandse onderzoekers naar Nederland te halen, die vanuit hun eigen expertise en wetenschappelijke inspanningen de belangrijkste vorderingen op het gebied van diabetes onderzoek zullen toelichten.

Een vereniging als de NVDO bestaat dankzij zijn leden. Op dit moment zijn er bijna 300 gewone leden, en 25 buitengewone leden, waaronder nagenoeg alle farmaceutische bedrijven die in Nederland actief zijn op het gebied van diabetes mellitus. Het bestuur van de NVDO is de participerende bedrijven zeer dankbaar voor de jarenlange ondersteuning, en ziet vol verwachting uit naar de verdere samenwerking in de toekomst.

Maar, onze vereniging kan alleen maar verder tot bloei komen dankzij de inzet van deze leden. Het wetenschappelijk gehalte wordt rechtstreeks beïnvloed door de inbreng van onze leden middels voordrachten, research-aanvragen, etc. Nieuwe initiatieven voor betere uitwisseling van informatie op allerlei gebied binnen de vereniging zijn tot stand gekomen, o.a. door de realisatie van een eigen NVDO website (<http://www.nvdo.net>), waar de leden diverse mogelijkheden tot

onderlinge communicatie worden geboden, zoals een discussie-forum, informatie over vergaderingen en werkgroepen, discussie over nieuwe richtlijnen, en een snelle link naar Medline literatuur. Wij hopen dat steeds meer leden via deze weg een actieve bijdrage aan onze vereniging zullen leveren.

Het huidige bestuur heeft een duidelijke agenda om de NVDO verder te profileren en professionaliseren. Eén van de volgende stappen zal zijn om de levensduur van de vereniging te verlengen! Volgens de huidige statuten is de vereniging aangegaan voor een tijdvak van 29 jaar, tot 16 november 2003. Wij schatten in dat de NVDO de komende jaren haar plaats binnen diabetes onderzoek en behandeling kan vervullen, en zien er naar uit om dit met u samen te bereiken.

Namens het bestuur van de NVDO

Dr. B.H.R. Wolffenbuttel
Maastricht, November 1999

25 JAAR NEDERLANDSE VERENIGING VOOR DIABETES ONDERZOEK (NVDO)

Aan de oprichting van de Nederlandse Vereniging voor Diabetes Onderzoek gaat een periode van ruim 25 jaar vooraf, waarin een goed georganiseerde vereniging ter behartiging van de belangen van patiënten met diabetes was ontstaan en waarin ook de belangstelling voor onderzoek naar de oorzaken van diabetes mellitus en de behandeling van diabetes geleidelijk toenam. Vlak na de tweede wereldoorlog, in 1945, werd de Nederlandse Vereniging tot behartiging van de belangen van Suikerzieken opgericht. Later werd die naam gewijzigd in Diabetes Vereniging Nederland. Deze vereniging had al rond 1950 een hoge organisatiegraad onder mensen met deze aandoening. Wereldwijd gezien was het numeriek een van de grootste organisaties op het gebied van diabetes mellitus. Daardoor speelde Nederland een belangrijke rol bij de oprichting van de Internationale Diabetes Federatie (IDF). Het eerste IDF-congres werd in Leiden gehouden. Een belangrijke rol daarin speelde de Haagse internist Dr. F. Gerritzen.

Hij was in Nederland een van de eersten die zich specifiek met onderzoek op het gebied van diabetes bezig hield. In een tijd toen diabetesbehandeling met name nog bestond uit een strak dieet was hij één van de eersten die een vrijer dieet bepleitte. Naar hem is de door de NVDO ingestelde prijs voor onderzoek op het gebied van diabetes mellitus genoemd.

Onderzoek op dit gebied vond echter in de vijftiger jaren vooral plaats aan de andere kant van de Atlantische oceaan in de Verenigde Staten. De resultaten van het onderzoek werden gepresenteerd op de congressen van de American Diabetes Association. Jonge Europese onderzoekers verbleven meestal een tot twee jaar in de Verenigde Staten, waarna zij probeerden hun onderzoek na terugkeer in Europa voort te zetten. Zo ontstond er behoefte aan een eigen Wetenschappelijke vereniging op het gebied van diabetes. Dit leidde in 1964 tot de oprichting van de European Association for the Study of Diabetes (EASD). De Leuvense hoogleraar J.J. Hoet sr. hoorde tot de oprichters van de EASD. Het eerste congres werd in 1965 gehouden in Monte Catini (Italië).

De congressen van de EASD hebben de contacten tussen de Nederlandse onderzoekers op het gebied van diabetes sterk gestimuleerd. Er ontstond een samenwerkingsverband tussen de verschillende universiteiten. Collega van Rijn, indertijd directeur van Hoechst Nederland, heeft aan het tot stand komen van die intensievere contacten een belangrijke bijdrage geleverd. De meest hechte samenwerking bestond er in die jaren tussen Leiden en Groningen. Het is dan ook niet verwonderlijk dat vanuit Leiden en Groningen het initiatief werd genomen tot de oprichting van de NVDO. Vanuit de Leidse groep waren dat Prof. Dr. J. Terpstra en Dr. F. Gerritzen jr. en van uit Groningen Prof. Dr. P.R. Bouman en ondergetekende.

In de eerste jaren van de NVDO was er nogal wat twijfel over de levensvatbaarheid van de NVDO. Er werd twee maal per jaar vergaderd. Op de voorjaarsvergadering werd een gerenommeerde onderzoeker op het gebied van diabetes uit Europa uitgenodigd. Het aantal leden van de NVDO was redelijk, maar het aantal actief participerende leden was te beperkt. Bovendien er was te weinig geld voor onderzoek. In 1978 werd het Diabetes Fonds Nederland opgericht met het doel het noodzakelijke geld te verschaffen voor meer en beter onderzoek op het gebied van diabetes. Het heeft tijd gekost om tot een zodanige financiële onderbouwing van

het fonds te komen dat een effectieve ondersteuning van het onderzoek op het gebied van diabetes mogelijk werd. Dit is echter gelukt. Op dit moment word ongeveer 80% van het diabetesonderzoek in Nederland door het fonds gesubsidieerd.

Tot de verbreding van het onderzoek op het terrein van diabetes heeft de NVDO een belangrijke bijdrage geleverd. Diabetesonderzoek heeft momenteel plaats op alle Nederlandse universiteiten en in een aantal niet-universitaire ziekenhuizen. De resultaten van die onderzoeken worden in eerste instantie op de vergaderingen van de NVDO gepresenteerd. Daarmee is de NVDO geworden tot het forum voor diabetesonderzoek in Nederland. Er is daarnaast een goede samenwerking ontstaan met de Nederlandstalige collegae uit België.

De NVDO heeft voor de Nederlandse onderzoekers de weg naar Europa geopend. Al in 1981 kwam het congres van de EASD naar Amsterdam. Daarna zien we in toenemende mate bijdragen van Nederlandse onderzoekers op de Europese congressen en in de internationale literatuur. Zonder de NVDO was dat allemaal niet mogelijk geweest. Vanuit de NVDO is bovendien het initiatief gekomen tot samenwerking tussen de verenigingen die zich bezig houden op het terrein van diabetes mellitus, de Nederlandse Diabetes Federatie.

Terugkijkend kunnen we stellen dat de oprichting van de NVDO tot een succes heeft geleid. De NVDO is uitgegroeid tot een bloeiende vereniging. We kunnen de komende 25 jaar met vertrouwen tegemoet zien.

W.D. Reitsma

Groningen, November 1999

DIABETES ONDERZOEK IN ROTTERDAM

Dr. H.J. Aanstoot, kinderarts

IJsselland ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Capelle a/d IJssel

Erasmus Universiteit, afd. Immunologie, Rotterdam

Diabetes onderzoek in Rotterdam heeft op zich een lange traditie, maar de blik die ik u geef is die rond het onderzoek naar de epidemiologie, pathogenese/ etiologie en klinische behandeling van type 1 diabetes. Dit onderzoek heeft zich op de afdelingen kindergeneeskunde en immunologie geconcentreerd, doch daarnaast is er op andere plaatsen onderzoek diabetes onderzoek in gang (interne geneeskunde; lipiden, type 2) recent gestart (cardiologie; hart en - vaatziekten diabetes) of in het verleden geweest (interne/chirurgie/verloskunde; eilandjes transplantatie). Wie in Pubmed onder Rotterdam en Diabetes zoekt ('any field' search) krijgt 189 publicaties te zien. Verkleinen we de 'search' naar diabetes als 'keyword' en Rotterdam dan worden het er 130 (na correctie van 133) in de laatste 10 jaar, waarvan 101 in de laatste 5 jaar. Een groot deel daarvan staat op naam van NVDO leden die inmiddels elders een bloeiende diabetes onderzoekslijn hebben opgezet.

In de laatste jaren heeft het onderzoek in Rotterdam zich deels geconcentreerd rond de immunologie en de zorg van type 1 diabetes. Door Bruining werd vanaf 1977 thuisbehandeling van kinderen met diabetes ingevoerd. Dit was voor Nederland een unicum, omdat toen (en nu nog steeds trouwens in een aantal plaatsen) kinderen met nieuw ontdekte diabetes werden opgenomen. Toepassing van thuisbezoek, schoolbezoek, poliklinisch instellen hebben in de hierna volgende jaren tot een decimering van het aantal opname dagen bij kinderen t.g.v. diabetes geleid [1, 2]. Na een project over pompbehandeling in de jaren 80 door De Beaufort [3-5] is deze lijn rond diabeteszorg gecontinueerd met studies in de Hvidore studygroup on childhood diabetes [6-8] en de eerste regionale cross-sectional studie over diabeteszorg en de 'outcome' daarvan bij kinderen en tieners in 30 ziekenhuizen in Zuidwest Nederland.

Vanaf 1984 werd onderzoek naar epidemiologie, etiologie en pathofysiologie verricht [1, 9-11], eerst voornamelijk in families met diabetes, later in de populatie [12] en aangevuld met immuno-genetisch onderzoek (HLA) [13-20]. De werk in samenwerkingsverbanden gaf de basis voor een eigen onderzoekslijn naar het voorspellen van type 1 diabetes. De belangrijkste bijdrage van 'Rotterdam' daarbij was:

- identificatie van een van de belangrijkste autoantigenen bij deze ziekte, het 64kD autoantigen als Glutamaat decarboxylase.
- identificatie van een nieuw autoantigen GLIMA-38
- ontwikkeling en vastleggen van standaardisatie en kwaliteitseisen voor GAD65 en IA2 autoantistofbepaling
- onderzoek naar langzaam ontwikkelende en op type 2 diabetes lijkende type 1 diabetes
- identificatie van de vroegste merkers van mid-gestatie vroege bèta-cel voorlopercellen bij de mens
- methodieken voor bestudering van humaan foetale pancreascellen

Waarom deze lijnen? Inmiddels weten we dat type 1 diabetes een autoimmuunziekte is. Daarmee bedoelen we dat het immuunsysteem een ongecontroleerde reactie maakt tegen 1 of meerdere componenten (eiwitten, daarna antigenen te noemen) van de bèta-cel. Inmiddels weten we ook dat voor een dergelijke reactie een erfelijke vatbaarheid nodig is: bij voorkeur ontstaat diabetes bij enkele specifieke HLA haplotypen. Daarnaast zijn minstens 11 andere genen, waaronder het insuline gen zelf (incl. promotorgebieden). Hoewel de immunologische reactie wordt gestuurd door T-lymfocyten, lijkt er een grote rol weggelegd voor antigen presenterende cellen waaronder dendritische cellen. Dit is het onderwerp van de groep van Drexhage op de afdeling Immunologie van de EUR [21-23]. Dendriten zijn tevens in de vroeg stadium in endocriene organen aanwezig en lijken tijdens de eilandjes ontogenie al een rol te spelen. Wellicht zijn bij diabetes niet alleen T-cellen een immuun-respons aan het orchestreren, maar bedenken dendriten de symfonie al in een vroeg stadium. Steeds meer onderzoek wijst daarbij op een rol van de bèta-cel zelf in het ziekteproces, een andere visie dan de tot voor kort gehanteerde gedachte dat de bèta-cel een zielig slachtoffer was. De eilandjes van Langerhans zijn dan ook bijzonder. Met minder dan 10% van de pancreasmassa krijgen ze 50-60% van de bloedflow, hebben een bloed-cel barriere, bezitten een ingewikkeld netwerk van neuronen, de cellen geven onderling paracrine signalen en inmiddels weten we dat net als neuronen, ook bèta-cellen best wel tot regeneratie in staat zijn, doch meestal de juiste omstandigheden in-vivo niet worden geboden.

De nauwe samenhang tussen immunologische regulatie en de endocriene bèta-cel is een belangrijk onderwerp van nieuw diabetesonderzoek. Nu diabetes te voorspellen [24] is en de eerste trials ter voorkomen van de ziekte worden uitgevoerd meten we vaststellen dat nog steeds de etiologie en pathogenese onvoldoende bekend is. Voor Rotterdam betekent dat een nieuwe tijd: architectonische hoogstandjes in de stad daargelaten weten we langzamerhand de handen (weer?) in een te slaan en de met opgestroopte mouwen gekochte overhemden weer te gebruiken en met 'geen woorden maar data' de toekomst in te stappen.

'Rotterdammertjes'

1. Bruining G. Studies on Childhood Diabetes . Rotterdam: Erasmus University; 1984.
2. Reeser. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in the Netherlands . Leiden: Rijksuniversiteit; 1998.
3. de Beaufort CE, Bruining GJ. Continuous subcutaneous insulin infusion in children. *Diabet Med* 1987; 4: 103-108.
4. de Beaufort CE, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF. Does continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) prolong the remission phase of insulin-dependent diabetic children? Preliminary findings of a randomized prospective study. *Neth J Med* 1985; 28 (Suppl 1): 53-54.
5. de Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989; 6: 766-771.
6. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes [published erratum appears in *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1216]. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-720.
7. Mortensen HB. Outcome of quality management in pediatric diabetes care. *Horm Res* 1998; 50 (Suppl 1): 57-61.
8. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes [In Process Citation]. *Diabet Med* 1998; 15: 752-759.
9. Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Drayer NM. Incidence of childhood diabetes in The Netherlands: a decrease from north to south over north-western Europe? *Diabetologia* 1984; 27: 203-206.
10. Vaandrager GJ, Molenaar JL, Bruining GJ, Plantinga AD, Ruitenber EJ. Islet cell antibodies, mumps infection and

- mumps vaccination [letter]. *Diabetologia* 1986; 29: 406-407.
11. Drykoningen CE, Mulder AL, 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.
12. Bruining GJ, Molenaar JL, Grobbee DE, Hofman A, Scheffer GJ, Bruining HA, et al. Ten-year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* 1989; 1: 1100-1103.
13. de Jongh BM, Termijtelen A, Bruining GJ, de Vries RR, van Rood JJ. Relation of insulin-dependent diabetes mellitus (IDD) and the HLA-linked SB system. *Tissue Antigens* 1984; 23: 87-93.
14. de Jongh BM, Bruining GJ, Schreuder GM, Schuurman RK, Radder JK, van Loghem E, et al. HLA and GM in insulin-dependent diabetes in the Netherlands: report on a combined multiplex family and population study. *Hum Immunol* 1984; 10: 5-21.
15. Schreuder GM, Tilanus MG, Bontrop RE, Bruining GJ, Giphart MJ, van Rood JJ, et al. HLA-DO polymorphism associated with resistance to type I diabetes detected with monoclonal antibodies, isoelectric point differences, and restriction fragment length polymorphism. *J Exp Med* 1986; 164: 938-943.
16. van Vliet E, Molenaar JL, Tuk CW, Bruining GJ, de Vries RR. Recombinant gamma interferon induces class II major histocompatibility complex antigens on insulinoma cells. *Tissue Antigens* 1987; 29: 195-200.
17. Van Vliet E, Roep BO, Meulenbroek L, Bruining GJ, De Vries RR. Human T cell clones with specificity for insulinoma cell antigens. *Eur J Immunol* 1989; 19: 213-216.
18. Giphart MJ, Roep BO, Drabbels J, D'Amaro J, Bruining GJ, Abdulkadir J, et al. Relative contribution of HLA-DQA and -DQB alleles to predisposition to insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol* 1992; 34: 142-146.
19. Roep BO, Kallan AA, Hazenbos WL, Bruining GJ, Bailyes EM, Arden SD, et al. T-cell reactivity to 38 kD insulin-secretory-granule protein in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Lancet* 1991; 337: 1439-1441.
20. Roep BO, Kallan AA, Duinkerken G, Arden SD, Hutton JC, Bruining GJ, et al. T-cell reactivity to beta-cell membrane antigens associated with beta-cell destruction in IDDM. *Diabetes* 1995; 44: 278-283.
21. Drexhage HA. [Immunology in medical practice. XX. Organ specific autoimmune diseases]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 978-984.
22. Rosmalen JG, Leenen PJ, Katz JD, Voerman JS, Drexhage HA. Dendritic cells in the autoimmune insulitis in NOD mouse models of diabetes. *Adv Exp Med Biol* 1997; 417: 291-294.
23. Jansen A, van Hagen M, Drexhage HA. Defective maturation and function of antigen-presenting cells in type 1 diabetes. *Lancet* 1995; 345: 491-492.
24. Batstra MR, Bruining GJ, Aanstoot HJ. Antibody screening in a population of children. *Ann Med* 1997; 29: 453-460.

DIABETES- EPIDEMIOLOGIE: RICHTING GEVEND VOOR HET FUNDAMENTEEL ONDERZOEK EN HET ZORGBELEID

Prof. Dr. R.J. Heine

Afdeling Endocrinologie, Academische Ziekenhuis Vrije Universiteit

De diabetes- epidemiologie is in het bijzonder gericht op het bestuderen van de potentiële oorzaken van diabetes als ook van de complicaties van deze ziekte. Aan de hand van enkele voorbeelden zal ik de sturende invloed van de diabetes- epidemiologie op zowel het fundamenteel etiologisch onderzoek als het algemeen zorgbeleid illustreren.

Type 1 diabetes en koemelk.

Voor verschillende landen, en ook voor Nederland is aangetoond dat de incidentie (het aantal nieuwe ziektegevallen per jaar) van type 1 diabetes gestaag toeneemt [1]. Tussen 1978 - 80 en 1988 - 90 is de incidentie in Nederland met 23% toegenomen bij de 0 tot 14 jarigen.

In Finland, met één der hoogste incidenties van type 1 diabetes ter wereld is een verband aangetoond tussen de vroege introductie van koemelk in de voeding en het ontstaan van Type 1 diabetes [2]. Deze waarneming heeft uiteraard grote gevolgen voor de algemene gezondheidszorg (wat moet nu geadviseerd worden aan de moeders?), het onderzoek (deze waarneming zal toch eerst bevestigd moeten worden, is het plausibel?, hoe wordt het verklaard?). De discussie rondom deze thema's is nog volop gaande en de directe gevolgtrekking voor de jeugdgezondheidszorg is nog onduidelijk. Deze waarneming heeft uiteraard het onderzoek naar de oorzaak van type 1 diabetes een sterke impuls gegeven. Het epidemiologisch onderzoek richt zich nu op de interactie tussen genetische predispositie en de diverse omgevingsfactoren, onder meer koemelk, op het ontstaan van de autoimmuun reactie die uiteindelijk leidt tot fl-celdestructie.

Type 2 diabetes mellitus

Epidemiologisch onderzoek van de afgelopen jaren heeft zonder te overdrijven huiveringwekkende gegevens opgeleverd. Zo is bekend dat het aantal personen met diabetes in de komende jaren schrikbarend zal toenemen. Wereldwijd verdubbelt het aantal: van 120 miljoen in 1997 tot ongeveer 220 miljoen in 2010 ([3], tabel 1). De belangrijkste vraag is hoe dit nu verklaard kan worden? Epidemiologisch onderzoek van de afgelopen jaren heeft enkele niet onverwachte risicofactoren voor type 2 diabetes aan het licht gebracht, zoals overgewicht, weinig lichamelijke activiteit, een positieve familie anamnese voor type 2 diabetes, veel verzadigd vet in de voeding. Deze komen in sterke mate overeen met de risicofactoren voor hart en vaatziekten. Andere meer "innovatieve" risicofactoren, die het onderzoek naar diabetes mellitus in een stroomversnelling hebben gebracht zijn: laag geboortegewicht, en indicatoren voor fl-cel disfunctie, zoals een verhoogd proinsuline gehalte van het bloed [4].

Een recente voor de algemene gezondheidszorg belangrijke bevinding is de lange tijd (5 tot 10 jaar) die verstrijkt tussen het ontstaan van de diabetes en het klinisch manifest worden ervan. Zo blijkt onder meer uit de Hoorn-studie dat als gevolg van deze lange preklinische periode zo'n

50% van de totale diabetes populatie nog niet gediagnostiseerd is. Voorts, als gevolg van deze lange periode waarin de risicofactoren voor hart en vaatziekten en de hyperglycaemie ongehinderd hun schadelijke effecten kunnen uitoefenen, komen op het tijdstip van het stellen van diagnose reeds bij meer dan 30% van de personen micro en/of macrovasculaire afwijkingen voor. [5].

Betekent dit nu dat we moeten screenen of via een zogenaamde hoogrisico benadering de onbekende diabeten moeten opsporen? In verschillende artikelen en met name de Amerikaanse literatuur, wordt deze vraag zonder enige reserve bevestigend beantwoord. Anderzijds is nog niet aangetoond dat vroege detectie en behandeling inderdaad leidt tot lagere morbiditeit en mortaliteit. Een dergelijke studie, waarbij de invloed van vroege detectie op het beloop van diabetes complicaties wordt onderzocht, wordt momenteel door ons uitgevoerd.

Type 2 diabetes wordt met name geassocieerd met vroegtijdige sterfte als gevolg van hart en vaatziekte. Het relatief risico voor cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met mensen zonder glucose tolerantie- stoornissen, is 3,6 voor personen met manifeste diabetes mellitus en 1,9 voor recent gediagnosticeerde diabetes mellitus. Het relatief risico bij vrouwen is hoger dan bij mannen, wegens de lagere sterftেকans bij vrouwen zonder diabetes [6]. Het absolute risico bij mannen en vrouwen met diabetes is nagenoeg gelijk. Het verschil tussen relatief risico en absoluut risico is van belang. Immers, een relatief risico van 100 klinkt dramatisch maar als vergeleken wordt met een extreem kleine risico dan is het nog niet veelzeggend. Daarom bestaat tegenwoordig terecht de neiging om te praten over absolute risico's, waarbij een risico van ongeveer 2,5% per jaar als indicatie wordt gezien om agressief de risicofactoren voor hart en vaatziekten te behandelen. Deze discussie is terug te vinden in de "Cholesterolconsensus" en de NHG-standaard "Diabetes Mellitus Type 2".

Welke risicofactoren dragen nu bij aan het sterk verhoogde risico om te overlijden aan hart en vaatziekten? De klassieke risicofactoren verklaren mogelijk 50 tot 60% van het risico. Voor een aanzienlijke deel van de oversterfte bestaat dus nog geen verklaring. Deze epidemiologische constatering heeft het onderzoek naar risicofactoren die bijdragen aan hart en vaatziekten bij Diabetes Mellitus sterk gestimuleerd. Het afgelopen jaar is onderzoek verricht naar de mogelijke rol van insuline zelf, van hyperhomocysteinemie en micro- albuminurie [7-9]. Voorts is uitgebreid onderzoek verricht naar de vetstofwisselingsstoornissen die verband houden met insuline resistentie: LDL grootte, postprandiale lipidenstoornissen, apolipoproteïne B etc. [10]. Deze onderzoekslijnen zullen de komende jaren zeker hun vruchten verder afwerpen.

Ik hoop met dit korte overzicht duidelijk gemaakt te hebben dat de diabetes- epidemiologie aan de basis staat van zowel het meer fundamenteel etiologisch onderzoek als ook een sturende rol vervult voor het algemeen gezondheidszorgbeleid.

Tabel 1

Berekende diabetesprevalenties voor de jaren 1997 - 2010 (in miljoenen)

	1997	2000	2010
Type 1	3.5	4.0	5.3
Type 2	119.2	147.2	212.9
Totaal	122.8	151.2	218.3

Literatuur

1. Ruwaard D, Hirasing RA, Reeser HM, et.al. Increasing incidence of Type 1 Diabetes in the Netherlands. The second national study among children under 20 years of age. *Diabetes Care* 1994;17: 599-601.
2. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, et.al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1992; 327: 302-307.
3. de Courten M, Bennett PH, Tuomilehto J, Zimmet P (1997) Epidemiology of NIDDM in non Europids. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA (eds) *International textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd edition. Wiley, Chichester, pp 143-170.
4. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research. *Diabetologia* 1999; 42: 499-518.
5. Heine RJ, Mooy JM. Impaired glucose tolerance and unidentified diabetes. *Postgrad Med J* 1996; 72: 67-71.
6. De Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in a general elderly population. *Diabetologia*: in press
7. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
8. Hoogveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et.al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in noninsulin dependent diabetes mellitus: a population based study. *Atheroscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 133-138.
9. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Micro albuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn study. *Diabetologia* 1998; 41: 694-700.
10. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Vuottilainen E, Pyörälä K. Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in Type 2 (NIDDM) Diabetes and in non diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175-1184.

PANCREAS- EN EILANDJESTRANSPLANTATIE

Prof. Dr. R. van Schilfgaarde

Afdeling Chirurgie, Academisch Ziekenhuis Groningen

Het aantal patiënten met type 1 diabetes mellitus is in Nederland de laatste 25 jaar verdubbeld en bedraagt nu ongeveer 45.000 (3 op de 1000). In de loop der jaren ontwikkelen zich de zogeheten chronische: retinopathie, nefropathie, neuropathie, en een toegenomen kans op cardiovasculaire complicaties en amputatie. De ontwikkeling van chronische complicaties kan worden gestopt of afgeremd door een goede bloedsuikerregulatie, die kan worden verkregen met intensieve insulinebehandeling. Dit werd in 1993 onweerlegbaar aangetoond door de resultaten van de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Toch bleek daaruit ook dat intensieve insulinebehandeling niet in alle gevallen het gewenste resultaat heeft, terwijl bovendien vaak hinderlijke hypoglykemieën optreden. Een verdere verfijning van de bloedsuikerregulatie is dus zeer gewenst.

Een verdere verfijning van de bloedsuikerregulatie kan in principe worden gerealiseerd door de transplantatie van insuline-producerend weefsel: de eilandjes van Langerhans met de beta-cellen. Daarmee heeft de diabetische patiënt weer zijn eigen, fysiologische insulinebron. De eilandjes kunnen worden getransplanteerd door het pancreas geheel of gedeeltelijk te transplanteren als gevasculariseerd orgaantransplantaat. Pancreastransplantatie, waarvan er wereldwijd meer dan 10.000 zijn uitgevoerd, is nu een gevestigde behandelingsmethode, met name in combinatie met niertransplantatie. De resultaten zijn de laatste 10 jaar duidelijk verbeterd, en zonder meer gunstig te noemen. Volgens de International Pancreas Transplant Registry (1998) bedraagt de patiëntoverleving tegenwoordig 94% na 1 jaar en meer dan 90% na 3 jaar. De 1-jaars transplantaatoverleving bedraagt 82% voor het pancreas en 90% voor de simultaan getransplanteerde nier. Zowel technische als immunologische factoren hebben aan deze gunstige ontwikkelingen bijgedragen. Ook bij solitaire pancreastransplantatie is verbetering opgetreden, maar de 1-jaars transplantaatoverleving is met 62% nog niet op het niveau van de gecombineerde transplantatie.

De alternatieve benadering is het transplanteren van eilandjes van Langerhans. Bij proefdieren kan dit reproduceerbaar met succes worden uitgevoerd, maar toepassing bij de mens verkeert nog in een beginfase. De Islet Transplant Registry (1999) heeft over 1990 - 1997 complete data van 200 volwassen eilandjes-transplantaties, waarvan 182 gecombineerde eilandjes- en niertransplantaties waren. De patiëntoverleving was 96% na 1 jaar. De transplantaatoverleving, d.w.z. C-peptide tenminste 0,5 ng/ml, was 35%. Slechts 8% van de patiënten hoefde na een jaar geen insuline te gebruiken.

Eilandjestransplantatie heeft een aantal principiële voordelen: een operatie wordt vermeden, alleen het endocriene weefsel wordt getransplanteerd zonder exocrien weefsel, men kan zich een 'eilandjes-bank' voorstellen waardoor een donor-tekort wordt vermeden, en eilandjes kunnen zodanig worden bewerkt dat, althans bij proefdieren, nog maar weinig of zelfs geen immunosuppressie nodig is. Dit laatste is van groot belang: het is immers bijzonder lastig de nadelen van langdurige immunosuppressie af te wegen tegen de voordelen van een geslaagd

transplantaat, met name omdat insulinebehandeling als reguliere behandeling beschikbaar is. Voor een klinisch realistisch alternatief voor de moderne insulinebehandeling zou langdurige immunosuppressie dus bij voorkeur vermeden moeten worden.

Immunoprotectie (of immunoislatie) is een methode van weefseltransplantatie zonder immunosuppressie, die goed voor eilandjestransplantatie toepasbaar is. Het eilandjesweefsel wordt gevat in een semi-permeabele membraan (encapsulatie) waardoor voedingsstoffen, afvalstoffen, glucose en insuline wel passeren, maar antistoffen en cellulaire componenten van het afweersysteem niet. Een groot aantal eilandjes in één 'device' heet macroencapsulatie. In het chirurgisch onderzoekslab in Groningen hebben we ons geconcentreerd op microencapsulatie: elk eilandje heeft zijn eigen, individuele kapsel.

Het productieproces van microkapsels berust op het verstuvingsprincipe van bijvoorbeeld een spuitbus, waarmee eiland-bevattende druppels worden gemaakt van alginaat. Deze druppels worden omgeven met een immunoisolerende en biocompatibele laag van polylysine afgewerkt met alginaat. Het volume van het eilandjestransplantaat wordt door microencapsulatie tientallen malen groter, zodat alleen de buikholte als transplantatieplaats kan worden gebruikt. Deze techniek van microencapsulatie is in 1980 door Lim en Sun geïntroduceerd. In Groningen zijn gedetailleerde analyses gaande, gebruik makend van het principe van deze techniek die als zodanig wel is gemodificeerd maar niet principiële veranderd. Het werk in vivo is tot nu toe beperkt gebleven tot onderzoek bij de rat. De volgende bevindingen zijn van belang. Het is mogelijk een zeer goede biocompatibiliteit te verkrijgen, mede door speciale zuivering van het alginaat. Een jaar na implantatie in de buikholte kan meer dan 90% van de kapsels worden teruggewonnen, terwijl daarvan minder dan 10% enige overgroei vertoont. Het feit dat overgroei beperkt blijft tot een gering aantal kapsels maar toch niet totaal afwezig is, wijst erop dat fysische gebreken van individuele kapsels de overgroei provoceren. Met behulp van een speciaal ontwikkelde lectine bindings assay kan insufficiënte immunoprotectie (dus een 'defect') van individuele kapsels worden aangetoond. Met deze assay bleek het mogelijk te onderzoeken welke gevolgen bepaalde variaties van het productieproces hebben op de kwaliteit van de kapsels. Variaties zijn bijvoorbeeld aan te brengen in de diameter van de kapsel of in de samenstelling van het gebruikte alginaat.

De immunoprotectieve eigenschappen van het kapsel zijn uitstekend, want allo- en isotransplantaten functioneren even lang. Helaas is de duur van functioneren nog beperkt tot zo'n 4 maanden. Bij gedetailleerde analyse hebben wij gevonden dat het percentage replicerende beta-cellen in geëncapsuleerde eilanden even hoog is als in vrije eilanden, en dat dit percentage 4 en 8 weken na transplantatie hoger is dan in eilanden van het normale pancreas. Het aantal beta-cellen dat verloren gaat is echter nog hoger: kennelijk is er een geboorte: dood disbalans. Ook vertonen de geëncapsuleerde eilanden na zo'n 4 maanden vaak centrale necrose. Deze bevindingen suggereren dat insufficiënte voeding een beperkende factor voor langduriger overleving is. Daarom trachten wij nu een rijk gevasculariseerde transplantatieplaats in de buikholte te creëren (waartoe PTFE wordt gebruikt) om een beter contact tussen eiland en bloedstroom te bevorderen. Bovendien wordt nader onderzoek verricht naar andere mogelijke

oorzakelijke factoren van de beperkte levensduur van geëncapsuleerde eilandjes, waarbij de aandacht met name is gericht op de eventuele bijdrage van macrofagen in de omgeving van het transplantaat en de cytokine-productie die door de transplantatie van geëncapsuleerde eilandjes wordt opgewekt.

HEPARAN SULFATE ALTERATIONS IN DIABETIC NEPHROPATHY

J.H.M. Berden, J. van den Born

Dept. of Nephrology, University Hospital St.Radboud, Nijmegen

Glomerular ultrafiltration and heparan sulfate

During glomerular ultrafiltration, the glomerular capillary wall (GCW) restricts the passage of plasma proteins in the urine. The GCW consists of the fenestrated glomerular endothelium, the glomerular basement membrane (GBM) and the foot processes of the glomerular visceral epithelial cells or podocytes. Although podocytes contribute to the restricted permeability of the GBM for proteins, the major determinant of GCW permeability is the GBM. The glomerular permeability for proteins has two major characteristics. First, the size dependent permeability, causing a progressive decline in permeability when molecular size increases. Second, the charge dependent permeability, responsible for the fact that for a given molecular size the passage of a cationic molecule is enhanced and of an anionic molecule is reduced compared to a neutrally charged molecule. This charge-dependent permeability is due to the presence of fixed negative charges in the GBM. The major determinant for these negative charges is heparan sulfate (HS). This molecule is the glycosaminoglycan side chain of heparan sulfate proteoglycan (HSPG). These HSPGs consist of a core protein to which HS side chains are attached. The negative charges in HS are due to the presence of many N- and O-sulfate and carboxyl groups, a structure resembling heparin. At present three HSPG have been identified in the GBM namely agrin, perlecan and collagen XVIII [1]. The latter two are mainly localized in the mesangium, while agrin is the major HSPG present in the GBM [2].

The relevance of HS for the charge-dependent permeability is illustrated by several observations:

- i) injection of an anti-HS monoclonal antibody instantly leads to a massive albuminuria [3]; ii) the reduction of GBM-HS expression in several human and experimental proteinuric renal diseases [4];
- iii) the inverse correlation between HS staining and proteinuria in these diseases [5-8].

Apart from its role in glomerular filtration, HS is, via its effect on growth factors, chemokines, and the coagulation system, also an important modulator of inflammation and mesangial proliferation and matrix production.

Diabetes induced alterations in glomerular permeability

At present the best predictor for development of diabetic nephropathy (DNP) is micro-albuminuria. In these early phases of DNP there is a preferential loss of albumin over IgG suggesting a defect mainly in the charge-dependent permeability. Indeed several investigations using different probes have shown that a defect in the charge-dependent permeability precedes defects in size dependent permeability, which ensues mainly during the macro-albuminuric phase of the disease [9]. These observations together with our initial finding that GBM-HS expression was reduced in DNP [4] led us to study in more detail the involvement of HS in DNP. This approach was enforced by the challenging Steno hypothesis put forward by Torsten

Deckert and colleagues, which suggests that a genetically determined susceptibility for high glucose induced HS alterations will lead to the development of DNP and other micro- and macrovascular complications of insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) [10]. The development of several monoclonal and polyclonal antibodies to either the core protein of HSPG or the HS side-chain enabled these studies [11-14].

Diabetes induced HS alterations in the GBM

Using these monoclonal antibodies as probes, a decreased GBM staining for HS was found in renal biopsies of patients with DNP secondary to either IDDM or NIDDM [4,15]. In contrast to this, the staining of the HSPG core protein was unaltered, suggesting a selective change in HS. The pathophysiological relevance of this finding was underlined by the observation that the HS staining was inversely correlated with the fractional protein excretion [15]. To study these alterations in more detail, HS changes were evaluated in experimental DNP in streptozotocin (STZ) induced diabetes in the rat. In this model, with comparable histological characteristics as human DNP, we found 8 months after diabetes induction a normal expression of HS in the GBM, but a significant increase in the collagen IV content, compatible with the GBM thickening [16]. Therefore, the density of HS within the GBM was decreased. This was corroborated by the cuproline-blue (CB) technique. This dye, under special conditions, selectively stains HS-associated anionic sites. Computerised image analysis at the ultrastructural level revealed a significant reduction of the number and relative surface area of HS associated anionic sites in the GBM in STZ induced DNP [17]. These findings are compatible with either a reduced content or a reduced negative charge of HS in the GBM. In face of the normal amount found before, these combined results suggest a loss of negative charges on HS. Studies on the production of HSPG and HS by glomerular cells were carried out in collaboration with van der Woude and colleagues [18]. High glucose and angiotensin II reduced the amount and degree of sulfation of HS produced by cultured human mesangial and visceral epithelial cells. This effect could be blocked by losartan [19,20]. Since the evidence obtained in experimental DNP and with glomerular cells cultured under high glucose conditions suggested a decrease in sulfation of HS, the activity of N-deacetylase/sulfotransferase (NDST) was investigated. This enzyme (with at least four isoforms) plays a key-role in the biosynthesis of HS and determines HS modification, including sulfation. By real-time PCR technology we found a 2-fold reduction of NDST-1 message in diabetic glomeruli compared to controls. No change was seen in NDST-2 message. In contrast to this, total enzymatic NDST bioactivity was significantly increased (by 50%) in diabetic glomeruli. Despite these diabetes-induced NDST alterations, we did not find differences in the degree of N-sulfation of glomerular HS between diabetic and control rats. From these rather contrasting results it is not possible yet to draw uniform conclusions with regard to HS alterations in the GBM in DNP. The majority of the results obtained so far suggest that initially there is a relative decrease of HS compared to other GBM components like collagen IV or laminin. This 'dilution' of HS within the GBM could explain the enhanced glomerular passage of albumin occurring early in DNP. Concomitantly or subsequently the degree of sulfation decreases, further enhancing the glomerular permeability. Finally in the later stages of DNP the absolute amount of HS in the GBM decreases.

Diabetes induced HS alterations at extra-renal sites

As suggested in the Steno-hypothesis, apart from DNP, HS alterations may also be important for the development of other micro- or macrovascular complications in diabetes. To probe this, HS expression was analyzed in other basement membranes than the GBM. In the STZ diabetes model an increased transcapillary escape rate of albumin was found. In several organs/tissues the increased regional clearance of albumin correlated with the decreased HS content [21]. Also in human diabetes changes of HS expression were found outside the kidney. Quantitative immunohistochemistry revealed a reduced expression of HS in the basement membrane of skeletal muscle capillaries, which was inversely correlated with proteinuria [22]. Also in the dermal-epidermal junction of patients with DNP, HS expression was reduced [23], which was corrected after successful pancreas-kidney transplantation [van der Pijl et al, unpublished data]. Therefore, these studies suggests that HS alterations in diabetes occur in various basement membranes, and are not restricted to the GBM. Further elucidation of the mechanisms responsible for these alterations could lead to new diagnostic tools and treatment strategies. The results obtained sofar in DNP with heparin and heparinoïds are encouraging.

References

1. Raats CJI, Born vd J, Berden JHM. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000; 55:in press.
2. Raats CJI, Bakker MAH, Hoch W, et al. Differential expression of agrin in renal basement membranes as revealed by domain-specific antibodies. *J Biol Chem* 1998; 273: 17832-17838.
3. Born vd J, Heuvel vd LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Berden JHM. A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective albuminuria in rats. *Kidney Int* 1992; 41: 115-123.
4. Born vd J, Heuvel vd LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Berden JHM. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1993; 43: 454-463.
5. Raats CJI, Luca ME, Bakker MAH, et al. Reduction in glomerular heparan sulfate correlates with complement deposition and albuminuria in active Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1689-1699.
6. Raats CJI, Bakker MAH, Born vd J, Berden JHM. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparan sulfate in vitro and in experimental nephrotic syndrome. *J Biol Chem* 1997; 272: 26734-26741.
7. Heeringa P, Born vd J, Brouwer E, et al. Elastase, but not proteinase 3, induces proteinuria associated with loss of glomerular basement membrane heparan sulfate after in vivo renal perfusion. *Clin Exp Immunol* 1996; 105: 321-329.
8. Bruggen van MCJ, Kramers K, Hylkema MH, et al. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995; 146: 753-763.
9. Born vd J, Berden JHM. Is micro-albuminuria in diabetes due to changes in glomerular heparan sulfate? Editorial comment. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 11: 1277-1279.
10. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-226.
11. Born vd J, Heuvel vd LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Berden JHM. Production and characterization of a monoclonal antibody against human glomerular heparan sulfate. *Lab Invest* 1991; 65: 287-297.
12. Born vd J, Heuvel vd LPWJ, Bakker MAH, Veerkamp JH, Assmann KJM, Berden JHM. Monoclonal antibodies against the protein core and glycosamine side chain of glomerular basement membrane HSPG. Characterization and immunohistological application in human tissues. *J Histochem Cytochem* 1994; 42: 89-102.
13. Born vd J, Gunnarsson K, Bakker MAH, et al. Presence of N-unsubstituted glucosamine units in native heparan sulfate revealed by a monoclonal antibody. *J Biol Chem* 1995; 270: 31303-31309.
14. Born vd J, Jann K, Assmann KJM, Lindahl U, Berden JHM. N-acetylated domains in heparan sulfates revealed by a monoclonal antibody against the E. Coli K5 capsular polysaccharide. Distribution of the cognate epitope in normal

- human kidney and transplant kidney with chronic vascular rejection. *J Biol Chem* 1996; 271: 22802-22809.
15. Tamsma JT, Born vd J, Bruijn JA, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in diabetic nephropathy: Decrease of heparan sulfate in the GBM. *Diabetologia* 1994; 37: 313-320.
 16. Born vd J, Kraats van AA, Bakker MAH, et al. Selective proteinuria in diabetic nephropathy in the rat is associated with a relative decrease in glomerular basement membrane heparan sulfate. *Diabetologia* 1995; 38: 161-172.
 17. Born vd J, Kraats van AA, Bakker MAH, et al. Reduction of heparan sulfate associated anionic sites in the glomerular basement membrane of rats with streptozotocin induced diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 1169-1175.
 18. Det van NF, Born vd J, Tamsma JT, et al. Proteoglycan production by human glomerular visceral epithelial cells and mesangium cells in vitro. *Biochem J* 1995; 307: 759-768.
 19. Det van NF, Born vd J, Tamsma J, et al. Effects of high glucose on the production of heparan sulfate proteoglycan by human mesangial cells and glomerular visceral epithelial cells in vitro. *Kidney Int* 1996; 49: 1079-1089.
 20. Det van NF, Tamsma JT, Born vd J, et al. Differential effects of angiotensin-II and TGF-beta on the production of heparan sulfate proteoglycan by mesangial cells in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1015-1023.
 21. Born vd J, Kraats van AA, Hill S, Bakker MAH, Berden JHM. Vessel wall heparan sulfate and transcapillary passage of albumin in experimental diabetes in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 27-31.
 22. Yokomaya H, Hoyer PE, Hansen PM, et al. Immunohistochemical quantification of heparan sulfate proteoglycan and collagen IV in skeletal muscle capillary basement membranes of patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46: 1875-1880.
 23. van der Pijl JW, Daha MR, van den Born J, et al. Extracellular matrix in human diabetic nephropathy: reduced expression of heparan sulfate in skin basement membrane. *Diabetologia* 1998; 41: 791-798.

CEREBRALE DYSFUNCTIE IN DIABETES MELLITUS

Prof. Dr. W.H. Gispen¹, Dr. A. Kamal¹, Prof. Dr. D.W. Erkelens², Dr. G. Biessels^{1,3}

¹ Medische Farmacologie, Rudolf Magnus Instituut voor de Neurowetenschappen, Utrecht

² Afdeling Interne Geneeskunde, UMCU, Utrecht

³ Afdeling Neurologie, UMCU, Utrecht

De schadelijke effecten van diabetes mellitus op het perifere zenuwstelsel zijn alom bekend. Diabetische somatische en autonome neuropathieën kennen een groot aantal verschillende verschijningsvormen, waarvan de distaal symmetrische sensorimotor neuropathie de meest voorkomende is. Diabetische neuropathie kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit. Vooralsnog is de beste behandeling het optimaliseren van de metabole controle. Dit blijkt echter vaak niet afdoende. Op grond van nieuwe inzichten in de pathofysiologie, verkregen uit dier-experimenteel onderzoek, worden nieuwe therapieën ontwikkeld.

Hoewel WR Miles reeds in 1922 publiceerde dat diabetes het cognitief functioneren van patiënten ongunstig kan beïnvloeden, hebben effecten van diabetes mellitus op het centraal zenuwstelsel door de jaren relatief weinig aandacht gehad. Dit komt waarschijnlijk omdat wordt aangenomen dat de centrale effecten van diabetes klinisch slechts beperkt relevant zijn, zeker in vergelijking met perifere neuropathie. Deze aanname lijkt aan herziening toe. In diabetes patiënten worden geheugen problemen gevonden, in associatie met neuroradiologische (milde cerebrale atrofie en focale afwijkingen) en neurofysiologische (evoked potentials, event-related potentials) veranderingen. De cognitieve problemen in patiënten van jonge en middelbare leeftijd zijn veelal subtiel en hebben waarschijnlijk weinig invloed op het dagelijks functioneren van de patiënt. Echter, met name in de oudere patiënt leidt diabetes tot klinisch significante cognitieve problemen. In ouderen zijn hyperinsulineamie, glucose intolerantie en diabetes geassocieerd met een verminderde prestatie in relatief grove cognitieve tests, zoals de MMSE. Daarnaast laten recente epidemiologische studies een associatie tussen diabetes en dementie zien. Vooralsnog is onbekend of de cognitieve dysfunctie en het optreden van dementie bij diabetes patiënten deel uitmaken van een continuum. Echter, indien de associatie tussen diabetes en dementie inderdaad berust op een causaal verband, is nader onderzoek naar de pathofysiologie absoluut geïndiceerd. Dit onderzoek kan inzichten opleveren die het concept van dementie als een onbehandelbare aandoening, in ieder geval voor de diabetes patiënt, op de helling zetten.

Het onderzoek in het Rudolf Magnus Instituut richt zich op de pathofysiologie van cerebrale dysfunctie in experimentele diabetes. Er wordt gebruik gemaakt van de streptozotocine (STZ)-diabetische rat, een model bekend van onderzoek naar perifere neuropathie. In een eerste serie experimenten werd in dit model het beloop van het ontstaan van centrale stoornissen gekarakteriseerd, op basis van de latentie-tijden van evoked potentials. Stoornissen in de signaalgeleiding ontstonden zowel in het perifere als in het centrale zenuwstelsel. Echter, centrale stoornissen ontwikkelden zich trager dan perifere stoornissen. Vervolgens richtte het onderzoek zich op cognitieve functies. In de rat kunnen de processen betrokken bij leren en geheugen van *gedrag tot op cellulair en moleculair niveau worden onderzocht. In onze experimenten maakten*

wij gebruik van de Morris water maze, een leertaak waarvan een groot aantal onderliggende cellulaire en moleculaire processen in de hersenen is gekarakteriseerd. In deze taak moeten ratten leren een in een zwembad verborgen platform te lokaliseren. Diabetische ratten deden er langer over om zich deze taak eigen te maken. Een belangrijke bevinding van de studie was dat de leerstoornissen in verband leken te staan met stoornissen in de informatieverwerking op cellulair niveau. In de hippocampus, een hersenstructuur betrokken bij ruimtelijk leren en geheugen, werd long-term potentiation (LTP) gemeten, een vorm van synaptische plasticiteit verwant met de cellulaire processen betrokken bij leren en geheugen. De inductie van LTP in diabetische ratten bleek ernstig gestoord. Stoornissen in leren en synaptische plasticiteit konden voorkomen worden door ratten vanaf het begin van de diabetes met insuline te behandelen. Echter, wanneer de stoornissen eenmaal ontstaan waren, bleken ze met insuline niet meer volledig te herstellen. Vervolgens werd de stap naar moleculair niveau gemaakt. Inductie van LTP in de hippocampus wordt gemedieerd door de NMDA-receptor, een subtype van de glutamaat receptor. Wanneer het aan de NMDA-receptor gekoppelde ion-kanaal zich opent, stroomt een hoeveelheid calcium het postsynaptische neuron binnen. Dit calcium zet een moleculaire cascade in werking die uiteindelijk leidt tot versterking of verzwakking van het synaptische contact. STZ-diabetes bleek de expressie van NR2B, een cruciaal onderdeel van het NMDA-receptor complex, te verminderen. Daarnaast bleek de activiteit van het eiwit-kinase CaMKII, een onderdeel van de postsynaptische moleculaire cascade betrokken bij LTP inductie, gestoord.

Concluderend:

Diabetes kan leiden tot klinisch relevante cerebrale problematiek, met name bij ouderen. Het patroon van cognitieve dysfunctie als gevolg van diabetes lijkt op dat van veroudering. Hierdoor wordt een deel van de effecten van de effecten van diabetes op het brein in de dagelijkse klinische praktijk mogelijk onterecht aan veroudering toegeschreven. Verder onderzoek naar de complexe interactie tussen diabetes, cognitieve dysfunctie, veroudering en dementie is vereist. Het aan U gepresenteerde diermodel kan een belangrijke bijdrage leveren bij het ophelderen van de pathofysiologie.

THE RELATIONSHIP BETWEEN HYPERGLYCAEMIA AND CARDIOVASCULAR DISEASE - PATHOPHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGIC INTERVENTION

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD PhD

Dept of Endocrinology, Univ Hosp & Cardiovascular Research Institute Maastricht

Diabetes-related complications

Secondary complications are frequently observed in patients with diabetes mellitus, and may lead to severe consequences [1]. The role of diabetes as an independent risk factor for cardiovascular disease is well established [2]. In patients with type 2 diabetes, a two- to four-fold increase of morbidity and mortality attributed to coronary heart disease (CHD) [3,4]. In addition, there is reduced survival of patients after a myocardial infarction, reduced survival post-CABG and particularly post-PTCA, and an increased occurrence of peripheral vascular disease. It must be stressed, however, that the risk of death due to CHD is already increased by a factor 2 in people with impaired glucose intolerance.

The causes of this increased vascular risk are multifactorial. Epidemiologic and prospective studies in type 2 diabetes have suggested a relationship between hyperglycemia or the degree of metabolic control and the pathophysiology and risk of coronary heart disease [5,6]. The recent data of the UK Prospective Diabetes Study indicated that the risk of CHD increases by 11% for each increase of HbA1c by 1% [7]. Our research has been aimed to assess the mechanisms by which high blood glucose levels lead to the development of vascular complications. Direct toxicity of glucose on the arterial wall has been postulated, as well as its influence on endothelial function, and on clotting and fibrinolytic abnormalities. Also increased breakdown of glucose through the sorbitol pathway, and accumulation of glucose adducts on proteins (AGEs) may play a role. In addition, insulin resistance and glucose intolerance have been associated with other important factors, like hypertriglyceridaemia, high blood pressure, an abdominal fat distribution, and increased levels of easily oxidized small-dense LDL [1].

Treatment of 'classic' risk factors

The DCCT [8] and UKPDS [9] have clearly demonstrated that with optimal glucose control the development of secondary (microvascular!) complications can be reduced, but they can not completely be prevented. Numerous patients do not achieve good glycaemic control because of the occurrence of -sometimes disabling- hypoglycaemia. Therefore, pharmacologic treatments to prevent or retard both micro- and macrovascular complications are mandatory. The UKPDS Hypertension substudy has shown that blood pressure reduction with a beta-blocker or ACE-inhibitor causes a significant and clinically relevant reduction of both micro- and macrovascular complications, including death due to diabetes-related complications, stroke, and heart failure [10]. Other studies (SHEP, Syst-EUR, HOT [11-13]) showed favorable effects of blood-pressure reduction irrespective of the agent used, like a diuretic or calcium-antagonist. The present lipid-lowering agents, that are in use in daily practice effectively influence the dyslipidaemia found in diabetic patients. Fibrates are first choice in diabetic subjects with

elevated triglyceride levels (above 6.0 mmol/l) and low HDL-cholesterol. In patients with elevated total cholesterol -and usually slightly elevated LDL-cholesterol- and TG levels below 6.0 mmol/l treatment with a statin is preferred [14]. In non-diabetic subjects extensive data on beneficial effects of statins on cardiovascular morbidity and mortality have been published. Studies like 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) and CARE (Cholesterol And Recurrent Events) showed that aggressive lowering of cholesterol with statins in subjects with diabetes and coronary artery disease reduces mortality due to cardiovascular disease [15,16]. Future intervention studies with statins will indicate whether aggressive cholesterol lowering may be useful in patients who are considered normolipidaemic, i.e. with LDL-cholesterol levels below 4.1 mmol/l. The interaction between lipids and clotting abnormalities is interesting, and has been evaluated by Leurs et al [17]

Pharmacologic developments

Several pathophysiologic mechanisms are involved in the deleterious effect of glucose on vascular and neuronal tissues [1]; and have been the target for new drug development. They include:

1. the formation and accumulation of advanced glycation endproducts.
2. increased flux through the sorbitol pathway
3. activation of specific intracellular messengers like protein kinase C
4. generation of free radicals
5. activation of vascular substances like Angiotensin-II

1. Advanced glycation endproducts (AGEs)

Hyperglycaemia will lead to the accumulation of advanced glycation endproducts [18]. This process of non-enzymatic glycation of proteins may play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, ageing, and the vascular complications of diabetes. The interaction between lysine residues of proteins with elevated blood and tissue glucose leads to the formation of a Schiff's Base. After chemical rearrangement a more stable Amadori product is formed. The Amadori product is degraded into a number of highly-reactive compounds, that react again with other free amino groups and form various intermediate and advanced glycation endproducts (AGEs). The formation of these covalent, AGE-derived protein cross-links may alter their tertiary structure, and has several implications for their normal function. AGE-induced biochemical alterations of collagen and elastin located in the vessel wall causes pathologic changes of vascular tone and function, like reduced arterial elasticity and distensibility. Uptake of AGE-peptides through specific receptors on macrophages may initiate a cascade of events, characterized by production of cytokines and growth factors, which may contribute to increased protein permeation, monocyte activation, and smooth muscle cell proliferation.

Aminoguanidine is a compound which inhibits the formation of AGEs [19]. Early glycation (Amadori) products preferentially bind to aminoguanidine rather than to lysine groups of adjacent proteins, which prevents the development of AGEs on proteins *in vivo*, for instance collagen cross-links, and uptake of AGEs through their receptor. Chronic aminoguanidine treatment prevented the development of several diabetes-associated abnormalities in diabetic animals, such as retinal changes (microaneurysms), kidney damage (glomerular matrix

expansion, increased glomerular leakage, microalbuminuria), structural and functional nerve abnormalities (ischaemia and reduced conduction velocity), and damage to blood vessels (increased vascular albumin permeation, decreased arterial elasticity, disturbed reactivity) [19-22]. The first long-term clinical trials in humans with type 1 diabetes have indicated that aminoguanidine can slow the gradual decline of renal function, reduces albuminuria, blood pressure and elevated LDL-cholesterol, and also retards the progression of retinopathy [personal communication].

A recently-developed class of AGE cross-link 'breakers' reacts with and cleaves AGE-derived protein cross-links. Treatment of rats with 2 months' duration of streptozotocin-induced diabetes with the AGE-breaker ALT-711 for 1-3 weeks reversed the diabetes-induced increase of large artery stiffness as measured by systemic arterial compliance, aortic impedance and carotid artery compliance and distensibility [23]. Treatment with ALT-711 of diabetic and hypertensive Zucker rats resulted in a 15% reduction of both systolic and diastolic blood pressure. The beneficial effects of the AGE-breaker could be confirmed in elderly dogs with left ventricular dysfunction, and in elderly monkeys which show increased vascular stiffness. These results will have considerable implications for the treatment of patients with diabetes-related complications and aging. Methods to inhibit the effects of AGEs on atherosclerosis with a soluble RAGE protein have been successful in animal models like the apo-E deficient diabetic mouse.

2. Protein kinase C

Hyperglycaemia will lead to several intracellular biochemical alterations. Protein kinase C (PKC) is an important second messenger, and there is considerable evidence that in diabetes the activity of PKC- α and β is increased. This will lead to pathologic changes, like endothelial cell activation, clotting activation, increased vascular permeability and leakage of plasma proteins in the vasculature and the kidney. Several inhibitors of PKC, especially those which specifically inhibit the β -isoform, have been shown effective in ameliorating several diabetes-related abnormalities, like increased vascular leakage, retinal morphologic changes, and nerve conduction velocity. LY333531 is the first PKC-inhibitor, which is in clinical trial to assess its efficacy on diabetic complications in humans.

3. Aldose reductase

An increase of the intracellular concentration of glucose will result in increased metabolism to sorbitol and fructose by the enzyme aldose reductase. Sorbitol is damaging for cells. Inhibitors of aldose reductase have been developed by several companies, and have been highly efficient in preventing diabetes-related abnormalities in animals with diabetes. However, the effects in humans have been disappointing; it has been postulated that the low efficacy of these drugs in -for instance- diabetic neuropathy is caused by their low penetration of nerve tissue. New compounds with higher affinity and penetration of nerves are now in phase 3 clinical trials.

4. ACE ('angiotensin-converting enzyme')

There are indications that inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACE) may have a beneficial effect on cardiovascular morbidity and mortality irrespective of their blood-pressure

lowering action. In the HOPE study (Heart Outcome Prevention Evaluation, [24]) it was shown that treatment with ramipril reduced the incidence of myocardial infarction, stroke and cardiovascular mortality by 20-30%, both in patients with and without diabetes mellitus. In the EUCLID study lisinopril reduced the development and progression of diabetic retinopathy by 30% [25].

References

1. Wolffenbuttel BHR, Van Haefen TW. Pharmacological prevention of diabetic complications. *Drugs* 1995; 50: 263-288.
2. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Perlmutter LC. Non-insulin-dependent diabetes in older patients - complications and risk factors. *Am J Med* 1986; 81: 837-842.
3. Jarrett RJ. Epidemiology and public health aspects of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Epidemiology Reviews* 1989; 11: 151-171.
4. Wolffenbuttel BHR, Van Kimmenade R, Sels JPJE, Nieuwenhuijzen Kruseman. Prevalence of diabetic complications related to albuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) treated in a hospital clinic. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 63-68.
5. Fu C-C, Chang C-J, Tseng C-H, et al. Development of macrovascular diseases in NIDDM patients in Northern Taiwan. *Diabetes Care* 1993; 16: 137-143.
6. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-967.
7. Turner RC, Millns H, Neil HAW, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-828.
8. 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 Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
11. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
12. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenh%ger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-684.
13. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn K-H, Wedel H, Westerling S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
14. Wolffenbuttel BHR, Mahla G, Muller D, Pentrup A, Black DM. Efficacy and safety of a new cholesterol synthesis inhibitor, atorvastatin, in comparison with simvastatin and pravastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Neth J Med* 1998; 52: 131-137.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
16. Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, Espeland MA. Pravastatin, lipids, and major coronary events. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1133-1134.
17. Leurs PB, Van Oerle R, Wolffenbuttel BHR, Hamulyak K. Increased Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and coagulation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1997; 77: 472-476.
18. Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Role of advanced glycosylation products in complications of diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11 (Suppl 1): 73-79.
19. Wolffenbuttel BHR, Huijberts MSP. Aminoguanidine, a potential drug for the treatment of diabetic complications. *Neth J Med* 1993; 42: 205-208.

20. Huijberts MSP, Wolffenbuttel BHR, Struyker Boudier HAJ, Crijns FRL, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Poitevin P, Lévy BI. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 1407-1411.
21. Huijberts MSP, Wolffenbuttel BHR, Crijns FRL, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Bemelmans M, Struyker Boudier HAJ. Aminoguanidine reduces regional albumin clearance, but not urinary albumin excretion in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1994; 37: 10-14.
22. Crijns FRL, Struijker Boudier HAJ, Wolffenbuttel BHR. Arterial reactivity in conscious diabetic rats. Influence of aminoguanidine treatment. *Diabetes* 1998; 47: 918-923.
23. Wolffenbuttel BHR, Boulanger CM, Crijns FRL, et al. Breakers of advanced glycation endproducts restore large artery properties in experimental diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 4630-4634.
24. The HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127-137.
25. Chatuverdi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.

DE GROEIENDE COMPLEXITEIT VAN INSULINERESISTENTIE EN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Mw. Dr. D.M. Ouwens

Vakgroep Moleculaire Celbiologie, Leids Universitair Medisch Centrum

Aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) wordt de pathogenese en pathofysiologie van diabetes mellitus binnen verschillende onderzoeksgroepen onderzocht: de autoimmuunpathologie van type 1 diabetes mellitus binnen de afdeling Immunohematologie (Prof. Dr. R.R.P. de Vries en Dr. B.O. Roep); de pathobiochemie en genetica van insulineresistentie en mitochondriële diabetes binnen de afdeling Moleculaire Celbiologie (Dr. J.A. Maassen en Dr. D.M. Ouwens), en de pathofysiologie van mitochondriële diabetes in samenwerking met de afdeling Endocrinologie en Stofwisselingsziekten (Dr. H.H.P.J. Lemkes, Dr. J.K. Radder en Prof. Dr. J.A. Romijn). Bij deze presentatie zal de nadruk liggen op het onderzoek aan de afdeling Moleculaire Celbiologie, waarbinnen ik werkzaam ben.

Insulineresistentie is een kenmerkende factor bij de pathogenese van type 2 diabetes mellitus. Dit houdt in dat het proces van insuline-gestimuleerde glucose opname door spier- en vetweefsel onvoldoende plaats vindt om een correcte glucose homeostase te waarborgen. Op moleculair niveau betekent dit dat ergens in de signaalroute tussen de insulinerceptor en de activatie van glucosetransport een defect aanwezig is. Dit defect kan aangeboren zijn, en mutaties kunnen aanwezig zijn in de tientallen eiwitten die betrokken zijn bij de cellulaire respons van insuline. Anderzijds kunnen ook verhoogde spiegels van cytokines of vrije vetzuren de insulinewerking negatief beïnvloeden. Het zwaartepunt van ons onderzoek is het ophelderen van de oorzaken van insulineresistentie en in het bijzonder type 2 diabetes mellitus. Hierbinnen zijn drie aspecten te onderscheiden die zich respectievelijk richten op het ophelderen en begrijpen van het cellulaire werkingsmechanisme van insuline, de identificatie van kandidaatgenen die associëren met insulineresistentie, en op het pathogenese van een nieuw subtype diabetes geassocieerd met een mutatie in het mitochondriële DNA (MIDD).

Om de oorzaken van insulineresistentie te kunnen ophelderen is een kennis van het normale cellulaire werkingsmechanisme van insuline vereist. De biologische effecten van insuline worden geïnitieerd door de binding van insuline aan de insulinerceptor. Deze binding leidt tot activatie en tyrosine fosforylering van de receptor. De gefosforyleerde tyrosines vormen bindingsplaatsen voor substraten van de insulinerceptor, en als gevolg van deze binding kunnen deze eiwitten zelf op tyrosine gefosforyleerd worden of kan de enzymactiviteit van een substraat verhoogd worden. Deze processen vormen het startpunt voor de signaaldoorgifte vanuit de insulinerceptor. Inmiddels zijn er diverse substraten van de insulinerceptor gevonden, maar onze groep heeft zich met name gericht op de rol van IRS1, IRS2 en Shc bij de totstandkoming van de cellulaire responsen. Dit onderzoek heeft geleid tot het inzicht dat er op post-receptor niveau een splitsing in de signaalroute plaatsvindt: het eiwit Shc initieert een mitogene signaal naar de kern, terwijl de IRS1/2 bijdragen aan de inductie van de metabole respons. Een essentiële stap hierbij is de

activatie van fosfatidylinositol 3' kinase (PI3kinase) door middel van binding aan gefosforyleerd IRS1/2. PI3kinase activatie draagt vervolgens bij aan de activatie van andere kinases, waarvan PKB en PKC- λ de belangrijkste zijn: PKC- λ is mogelijk betrokken bij de stimulatie van het glucose transport, terwijl PKB onder meer de glycogeen- en eiwitsynthese reguleert.

In syndromen met insulineresistentie en type 2 diabetes mellitus is vaak een erfelijke component aanwezig. Het is derhalve mogelijk dat de resistentie het gevolg is van mutaties in intermediairen van de insuline werkings cascade. Inderdaad hebben we mutaties in de insulinerceptor gevonden in syndromen met extreme insulineresistentie. Opvallend hierbij is dat verschillende mutaties in de receptor aanleiding geven tot verschillende syndromen met extreme insulineresistentie. De mutaties gevonden bij leprechaunisme en Rabson-Mendenhall syndroom schakelen de functie van de insulinerceptor als het ware uit: de mutaties verhinderen dat de receptor aan het celoppervlak komt of belemmeren de binding van insuline aan de receptor. Daarentegen liggen de mutaties die bij enkele patienten met type A insulineresistentie zijn gevonden over het algemeen in het tyrosine kinase gedeelte van de receptor, en als gevolg hiervan worden de receptor en componenten van de insuline werkingscascade niet of slechts gedeeltelijk geactiveerd. Binnen onze groep wordt prenatale diagnostiek voor deze zeer ernstige syndromen uitgevoerd.

Een vierde syndroom met extreme insulineresistentie is Seip-Berardinelly lipodystrofie. Ondanks intensief onderzoek en een eenduidige genetische component is de mutatie verantwoordelijk voor dit syndroom onopgehelderd. Uitgesloten is dat de insulinerceptor een rol speelt. Echter, recent onderzoek binnen onze groep heeft aangetoond dat bij enkele patienten de expressie en derhalve ook de activatie van de IRS eiwitten zeer sterk verlaagd is. De oorzaak van deze verlaagde expressie en de functionele bijdrage van de IRS eiwitten aan de totstandkoming van het lipodystrofe fenotype wordt momenteel verder onderzocht.

In tegenstelling tot syndromen met extreme insulineresistentie is de speurtocht naar kandidaatgenen die associëren met type 2 diabetes mellitus gecompliceerder. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de heterogeniteit van de aandoening, maar spelen naast de genetische component zogenaamde lifestyle factoren een rol spelen bij de pathogenese van type 2 diabetes mellitus. Bij de speurtocht naar kandidaatgenen wordt gebruik gemaakt van DNA verkregen uit twee grote populatiestudies in Nederland, de Hoorn-studie (in samenwerking met Prof. Dr. R.J. Heine en Dr. J. Dekker) en de Rotterdam-studie (in samenwerking met Prof. Dr. D. Grobbee en Dr. R. Stolk) Tot nu toe is bij 5.6% van patienten met type 2 diabetes mellitus een mutatie gevonden in het insulinerceptor gen terwijl bij de niet-diabeten de dragerfrequentie 2% bedraagt. Ook andere mutaties in componenten van de insulinerwerkings cascade zijn tot nu toe slechts sporadisch gevonden, en hun bijdrage aan de ontwikkeling van insulineresistentie is onduidelijk.

Zoals bekend is voor de ontwikkeling van type 2 diabetes naast een resistentiefactor ook een betacel defect noodzakelijk. Betacellen metaboliseren glucose via de glycolyse en de

ademhalingsketen in de mitochondrien, hetgeen leidt tot een verhoging van het intracellulaire ATP/ADP ratio. Hierdoor sluiten de ATP-gevoelige K⁺-kanalen en openen de voltage-afhankelijke Ca²⁺-kanalen, waardoor Ca²⁺ de betacel instroomt. Als gevolg hiervan wordt uiteindelijk insuline uitgescheiden. Het ligt voor de hand dat kandidaatgenen voor type 2 diabetes mellitus ook kunnen liggen op het niveau van de betacel alwaar ze betrokken zijn bij de glucose-geïnduceerde insulinesecretie. Inderdaad is recentelijk een mutatie gevonden in de sulfonylureum receptor, een subeenheid van het ATP-gevoelige K⁺-kanaal. Deze mutatie associeert met type 2 diabetes mellitus, en in samenwerking met de groepen van Prof. Dr. R.J. Heine en Dr. T.W. van Haeften is gevonden dat dragers van de mutatie een gereduceerde tweede fase insulinesecretie vertonen. Dit suggereert dat deze mutatie inderdaad leidt tot een functionele storing van het ATP-gevoelige K⁺-kanaal en de glucose-geïnduceerde insulineresistentie.

Een andere mutatie die associeert met een verminderde glucose-geïnduceerde insulinesecretie door de betacel is een mutatie in het mitochondriale DNA. Deze mutatie, die een nieuw subtype van diabetes (MIDD) veroorzaakt, komt bij 1.3% van alle patienten met diabetes mellitus en Nederland voor, en ongeveer 70-80% van de dragers van deze mutatie ontwikkelt uiteindelijk ook diabetes mellitus. Op dit moment is het nog onduidelijk hoe de mutatie leidt tot de verminderde insulinesecretie door de betacel. De opsporing van dit biochemische effect wordt mede bemoeilijkt door de onmogelijkheid pancreasmateriaal van dragers van de mutatie te verzamelen voor analyse. Derhalve ontwikkelen we momenteel transgene muize-modellen waarin we de mitochondriële functie in de betacel kunnen moduleren en hopen we op deze wijze inzicht kunnen krijgen in de rol die het mitochondrion speelt bij het proces van glucose-geïnduceerde insulinesecretie.

Het recente onderzoek toont ons dat verschillende pathobiochemische processen diabetes mellitus en insulineresistentie kunnen veroorzaken en dat het waarschijnlijk is dat bij type 2 diabetes verschillende subtypes met verschillende onderliggende biochemische storingen aanwezig zijn.

Literatuur

1. Ouwers DM, et al. A mutant insulin receptor induces formation of a Shc-growth factor receptor bound protein 2 (Grb2) complex and p21ras-GTP without detectable interaction of Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) with Grb2: Evidence for IRS1-independent p21ras-GTP formation. *J Biol Chem* 1995; 269: 33116-33122
2. 't Hart LM, et al. An insulin receptor mutant (Asp707 → Ala), involved in leprechaunism, is processed and transported to the cell surface but unable to bind insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 18719-18724.
3. Van der Vorm ER, et al. An in-frame insertion in exon 3 and a nonsense mutation in exon 2 of the insuline receptor gene associated with severe insulin resistance in a patient with Rabson-Mendenhall syndrome. *Diabetologia* 1993; 36: 1168-1174.
4. 't Hart LM, et al. Altered beta cell characteristics in impaired glucose tolerant carriers of a GAA trinucleotide repeat polymorphism in the frataxin gene. *Diabetes* 1999; 48: 924-927.
5. Van den Ouweland JMW, et al. Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type 2 diabetes mellitus and deafness. *Nat Gen* 1992; 1: 368-371.

DIABETES-EDUCATIE: WIENS ZORG EN VERANTWOORDELIJKHEID?

Dr. R.P.J. Michels

Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Het belang van strikte metabole regulatie voor mensen met diabetes mellitus behoeft heden ten dage geen betoog. Natuurlijk is optimale regulatie in de eerste plaats bedoeld voor het welzijn van de persoon met diabetes mellitus zelf en zijn directe omgeving. Maar ook het belang ervan voor de samenleving, zowel maatschappelijk als financieel-economisch, is enorm groot. Echter, de grenzen tussen het Scylla en Charibdis van de late diabetische complicaties enerzijds en hypoglycemieën en "hypoglycaemia unawareness" anderzijds zijn smal. Daarnaast moet er ook een zo normaal mogelijk leven worden geleefd en dienen opgetreden complicaties of aanwezige nevenaandoeningen eveneens optimaal te worden behandeld. Het is dan ook een utopie en overschatting van het eigen kunnen, om te veronderstellen dat artsen in staat zijn "een diabetespatiënt in te stellen of te reguleren". En ook voor (diabetes)verpleegkundigen, andere hulpverleners, of de naaste omgeving van betrokkene is dit nog steeds een brug te ver. Zeker, behandelprotocollen, "managed care" en "disease management" zijn belangrijke instrumenten die zeer behulpzaam kunnen zijn, maar feitelijk heeft vooral de betrokkene zelf de beste reële mogelijkheid een strikte regulatie te bewerkstelligen en daarmee de uiteindelijke immateriële en materiële winsten te boeken. Immers, alleen hij of zij leeft dagelijks, jaar in en jaar uit, van minuut tot minuut met zijn of haar aandoening. Dit impliceert dat deze persoon daartoe dan wel zal moeten worden gemotiveerd, veelal een gedragsverandering zal moeten ondergaan en begeleid zal moeten worden. Daarnaast zal hij of zij moeten kunnen beschikken over de daarbij vereiste kennis, inzicht, vaardigheden en middelen. Kan men stellen dat in Nederland de middelen misschien "redelijk" voorhanden zijn - ofschoon zeker niet optimaal -, met het toerusten van motivatie, kennis, inzicht en vaardigheden is het doorgaans voor jong en oud, type 1 en type 2, nog steeds meer dan bedroevend gesteld. De meeste artsen missen, ondanks hun kennis en kunde, veelal de tijd en scholing om werkelijk direct als educatoren voor de mensen met diabetes mellitus te kunnen optreden en hen naar zelfzorg te kunnen begeleiden; en men mag zich in alle redelijkheid afvragen of zij dat ook wel moeten doen. De diabetesverpleegkundigen komen daar veel dichterbij, zeker in de tweedelijnszorg, maar al dan niet in samenwerking met praktijkverpleegkundigen toenemend ook in de eerste lijn. Maar zijn zij daartoe thans wel voldoende en specifiek genoeg geschoold? Is of komt er in hun praktijk voor deze taak wel voldoende tijd en wordt deze hiervoor ook specifiek vrijgemaakt? En zijn er sowieso wel voldoende diabetesverpleegkundigen voor het aantal mensen met diabetes mellitus? Of moet men op zoek naar andere educatoren? Specifieke educatoren? En wat doen we met de ervaringsdeskundigheid van anderen die zelf diabetes mellitus hebben?

Educatie vereist het vermogen educatie te geven op het niveau van het individu en vereist dus specifieke vaardigheden van de educator. Educatie behoeft continuïteit en is en moet een integraal onderdeel zijn van het doorlopende behandelplan. Educatie moet derhalve vooral

gegeven en gecoördineerd worden door die mensen die laagdrempelig en dagelijks in de praktijk van de diabeteszorg staan. Een diabetesteam kent vele participanten, en ieder heeft zijn of haar specifieke deskundigheid; die diversiteit en specifieke deskundigheden zijn alle nodig en kan men niet van elkaar overnemen. Aan de andere kant is het voor de inzichtelijkheid naar degene die educatie moet krijgen en voor de helderheid en uniformiteit van de communicatie van belang dat iemand hierin een centrale en coördinerende rol op zich neemt c.q. opgelegd krijgt. Voorkomen moet worden dat men voor hulp continu met een strippenkaart het diabetesteam rond zal moeten gaan. Gezien de functie en positie lijkt het niet meer dan logisch dat het veelal de diabetesverpleegkundige is die hierin een zeer grote c.q. centrale of primaire rol vervult of moet gaan vervullen.

Als men mensen zaken kan aanleren als autorijden, wasmachines bedienen, videorecorders programmeren, etc., is en moet door diabeteseducatie grotere zelfzorg ook mogelijk zijn. Mits deze educatie goed wordt opgezet, wordt gecontinueerd, begeleid en geëvalueerd door een breed team van ter zake kundigen zowel op educatiegebied als inhoudelijk. Daarvoor zal voldoende en deskundige mankracht beschikbaar moeten komen. Aldus kan dan werkelijk iets worden gedaan aan het verbeteren van de kwaliteit van leven nu en in de toekomst, zowel voor het individu met diabetes mellitus, zijn omgeving en voor de samenleving. De investeringskosten vooraf zullen zeker hoog zijn, maar de secundaire winsten op termijn minstens zo groot, als men ziet welke kosten arbeidsongeschiktheid, behandeling van late complicaties en ondoelmatig gebruik van middelen thans - los van de immateriële schade - met zich meebrengen. Men kan zich derhalve afvragen of het niet onbegrijpelijk is dat niet van uit de overheid en de ziektekostenverzekeraars diabeteseducatie wordt afgedwongen bij de behandelaars, de diabetesteams en de mensen met diabetes mellitus zelf. Natuurlijk zullen zij hen hiertoe enerzijds geormerkte budgetten moeten verschaffen om een en ander te kunnen realiseren, maar anderzijds kunnen zij dan ook kwaliteitseisen stellen aan de omvang en inhoud van die diabeteseducatie, het ondergaan ervan en het gebruik van de middelen, met aldus winst voor alle partijen.

A LONG TERM PERSPECTIVE ON THE OSLO STUDY - RELATIONSHIP TO BIOCHEMICAL MARKERS OF COMPLICATIONS

Prof. Dr. Kristian F. Hanssen

Aker Diabetes Research Center, Aker University Hospital, Oslo, Norway

The Oslo Study started in 1982 and randomized 45 type 1 patients to three different treatment groups: insulin pumps, multiple insulin injections (4-5 times a day) or continued NPH and regular insulin twice daily (conventional treatment). During the first two years, mean blood glucose and HbA1 decreased significantly in the two intensively treated groups, but not in the conventional treated group. The mean blood glucose values and HbA1c were slightly lower in the insulin pump treated group than in the multiple injection group and the incidence of severe hypoglycemia were significantly lower in the pump group [1]. A transient deterioration of retinopathy was seen in some patients in the intensively treated patients. This was related to a large fall in mean blood glucose levels, retinopathy on beforehand and in many patients to preexisting microalbuminuria [2].

After seven years, a mean value of HbA1 > 10 % (HbA1c > 8.5%) was associated with an increased risk of progression and a mean value of < 8.7% (HbA1c < 7.5 %) was associated with a diminished risk [3]. The results of neuropathy and nephropathy studies were similar [4,5].

Multiple regression analysis identified four independent variables as indicative of outcome of retinopathy after seven years: HbA1 value at baseline, the change in HbA1 from start to the mean level through seven years; duration of diabetes and retinopathy at start of the study [3]. Based on these data, a model of the progression of retinopathy was constructed. This model explained 34 % of the variability in number of microaneurysms and haemorrhages after seven years.

All patients (one has died from cancer) have been followed by the two same investigators for 17 years and they are now undergoing extensive investigations of their micro- and macrovascular status. Some of these results will be presented.

We are currently investigating if serum total AGE (Advanced Glycation Endproducts) measured by immunoassay can predict the development of micro- and macrovascular complications. We have shown that a serum total AGE measurement in type 1 diabetes with incipient nephropathy (microalbuminuria) predicts the development of morphological changes in glomerulus [6].

Furthermore, serum total AGE in children with diabetes without complications was elevated [7] showing that AGE production preceded complications. Recent studies have shown that serum total AGE is higher in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease than in those without coronary heart disease [8]. Furthermore, diastolic dysfunction which is a sign of "stiffening heart" is correlated to serum total AGE [9].

At the present time, we do not know which of the many AGE's present in blood and tissue is the real culprit. Our AGE assay measures among other epitopes carboxymethyllysine (CML) adducts. We have therefore set up a specific CML assay. We have shown that CML is not

associated with any of the complications mentioned above. This points to the "nonCML" part of AGE as especially interesting. We have now set up an immunoassay for methylglyoxal- derived hydroimidazolone and showed that it is elevated in type 2 diabetes.

We will discuss these results in connection with the long term investigation of the Oslo Study to develop pathogenetically important markers of diabetic complications.

References

1. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen K.F, et al. Effect of near-normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy, the Oslo Study. *Br Med J* 1986; 293: 1195-1199.
2. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenæs y. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. The Oslo Study. *Br Med J* 1985; 290: 811-815.
3. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K, Sandvik L, Hanssen KF. Blood glucose concentrations and progression of diabetic retinopathy; the seven years result of the Oslo Study. *Br Med J* 1992; 304: 19-22.
4. Amthor KF, Dahl-Jørgensen K, Berg TJ, Hanssen KF, Skard Heier M, Sandvik L, Aagenæs y. The effect of eight years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in insulin dependent diabetes mellitus. The Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37: 579-584.
5. Dahl-Jørgensen K, Bjørø T, Kierulf P, Bjørø T, et al. Long term glycemic control and kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1992; 41: 920-923.
6. Berg TJ, Torjesen PA, Bangstad HJ, Bucala R, Østerby R, Hanssen KF. Advanced Glycation Endproducts in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997; 46: 661-665.
7. Berg TJ, Dahl-Jørgensen K, Torjesen PA, Hanssen KF. Increased serum levels of Advanced Glycation Endproducts (AGE's) in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1006-1008.
8. Kilhovd B, Torjesen PA, Berg TJ, Birkeland K, Thorsby P, Hanssen KF. Serum AGE is increased in patients with type 2 Diabetes and coronary disease. *Diabetes Care* 1999; In Press
9. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, Hanssen KF. Serum levels of Advanced Glycation Endproducts (AGE's) are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: .

ERECTILE DYSFUNCTION

Dr. F.E. Kaiser

Irving, Texas, USA

In the past 2 years, there has been a revolution in the treatment of erectile dysfunction, allowing for discussion of a problem that had long been unrecognized, and/or poorly diagnosed and definitely undertreated. The prevalence of erectile dysfunction (ED) in the US is somewhere between 10-30 million men. The prevalence among diabetics increases from 9% between the ages of 20-29 to 95+% in those over age 70. The occurrence of ED may be a harbinger of diabetes, and within 10 years of the diagnosis of diabetes about 50% have ED. The contributing factors in diabetics are not dissimilar from that of non-diabetics. Vascular disease is the primary cause of erectile dysfunction in all men. Erectile dysfunction tends to be multifactorial in nature: ranging from alterations in nitric oxide due to diabetes, alterations in other neurotransmitters such as substance P and VIP; dyslipidemia and accelerated atherosclerosis of vessels (perhaps related to AGE in blood vessels); as well as neuropathy, (especially autonomic dysfunction with loss of cholinergic activation). One can readily see why diabetics are indeed at high risk for this problem. Although now clearly organic in nature in the majority of men, the psychogenic overlay of fear of failure or performance anxiety, loss of self esteem and sense of self may result from this disorder. Further, ED can be a result of depression (and many of the therapies used to treat depression) or can, in and of itself, cause depression. In essence, ED may arise from

- a) failure to initiate (psychogenic/neurogenic);
- b) failure to fill (arterial); and/or
- c) failure to store (veno-occlusive dysfunction).

The evaluation of an individual with erectile dysfunction begins with a good history, a history of medication usage (including over the counter medications) and modification of questionnaires such as the Derogatis sexual questionnaire are available. Depression can be assessed through a Beck, Hamilton or Yesavage Geriatric Depression scale. It is beneficial to always try to include the partner as part of the process. The willingness of a person to be evaluated for ED allows for the opportunity of addressing many medical issues, and a thorough physical examination should be performed. Signs of virilization or its absence should be assessed. Vascular status through Dopplers (penile brachial pressure indices) can lead to early diagnosis of cardiovascular risk even in the absence of overt symptomatology of cardiovascular disease. A thorough examination of somatic and autonomic nervous systems such as absence or reduction in vibration over the toes, loss of ankle jerk, a diminished bulbocavernosus reflex can be sought. Assessment of hypogonadism can be obtained through testosterone and bioavailable (non-SHBG bound) testosterone concentrations and clearly, this is an ideal time to ascertain degree of diabetic control, any lipid abnormalities, and a PSA if one has not been performed in the past 12 months.

Treatment of ED should begin with modification of those causes that are reversible, such as thyroid disorders, lifestyle modification (smoking cessation) etc. As noted, therapy has been revolutionized by the approval of Sildenafil. Used orally, in conjunction with sexual stimulation,

this type V phosphodiesterase inhibitor, increases cGMP, and decreases smooth muscle contractility. Headache, flushing and altered color vision may occur. It is contraindicated in patients on nitrates. Penile injection of alprostadil, intraurethral use of alprostadil or vacuum devices remain viable alternatives, as does surgical intervention with placement of a penile prosthesis. Newer therapeutic options continue to be investigated, with phentolamine and apomorphine, and topical prostaglandin under active study at this time.

Therapeutic choice should be governed by the patient's and partner's lifestyle and desires, and weighing the risk/benefit of the choice. There is no reason as to why this most important quality of life issue should not be addressed with each patient.

References

1. Kaiser FE, Korenman SC. Impotence in diabetic men. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 5A): 147-152.
2. Wiles PG. Erectile impotence in diabetic men: aetiology, investigation and management. *Diabetic Med* 1992; 9: 888-892.
3. Vinik A, Richardson D. Erectile dysfunction in diabetes. *Diabetes Rev* 1998; 6: 16-33.
4. Whitehead ED, Klyde B. Diabetes related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 771-795.
5. Saenz de Tejada I, Goldstein I, Azadzoi K, et al. Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxing of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320: 1025-1030.
6. Burnett AL. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod* 1995; 52: 485-489.
7. Linet OI, Ogrinc FG, Alprostadil study group. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873-877.
8. Korenman SG, Viosca SP, Kaiser FE, Mooradian AD, Morley JE. Use of the ErecAid in the management of impotence. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 217-220.
9. Padma Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.
10. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int Impot Res* 1996; 8: 47-52.
11. Goldstein I, Lue TF, Padma-athan H et al for the Sildenafil Study Group. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
12. Meinhardt W, Kropman RF, Vermeij P et al. The influence of medications on erectile function. *Int J Impot Res* 1997; 9: 17-26.
13. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61.
14. Kaiser FE. Erectile dysfunction in the aging man. *Med Clin N Amer* 1999; 83: 1267-1278.

LEDEN VAN HET EERSTE UUR

Een vereniging, die 25 jaar meegaat, heeft vaak ook leden die gedurende de gehele periode lid zijn geweest. Binnen een zo standvastige vereniging als de NVDO zijn dat er ruim 30, althans zovelen hebben wij er kunnen naspeuren: zovelen zijn al lid vanaf het begin, en zijn nog steeds actief binnen onderzoek en/of behandeling.

De volgende leden (in alfabetische volgorde) verdienen dan ook een bijzondere vermelding vanwege hun volharding en enthousiasme:

Prof. Dr. P.R. Bouman, Onnen
 Dr. P. Brakman, Wassenaar
 Prof. Dr. A.F. Casparie, Rotterdam
 Dr. R.J.M. Croughe, Utrecht
 Dr. H.F. Dankmeijer, Hilversum
 Dr. C.A. Geldermans, Bloemendaal
 Dr. S.G.Th. Hulst, Heemstede
 Dr. F. Van Kersen, Hilversum
 Prof. Dr. H.M.J. Krans, Hoogmade
 Prof. Dr. I. De Leeuw, Wilrijk-Antwerpen
 Dr. J.F. Lekkerkerker, Enschede
 Dr. H.H.P.L. Lemkes, Leiden
 Dr. A. Lutjens, Amsterdam
 Dr. J.A. Lutterman, Oosterhout-Gld
 Prof. Dr. J. Van der Meer, Amstelveen
 Prof. Dr. C. Van der Meer, Abcoude
 Prof. Dr. A.E. Meinders, Zoeterwoude
 Dr. W.E. Meijer, Den Helder
 Dr. J.K. Radder, Oegstgeest
 Prof. Dr. W.D. Reitsma, Groningen
 Dr. H.G. van Riet, Austerlitz
 Dr. H.A.M. de Rooy, Waalre
 Dr. C. Rouwé, Groningen
 Dr. H.B. Schreuder, Amsterdam
 Dr. J.M. Sepers, Alkmaar
 Dr. J.H. Strubbe, Haren
 Prof. Dr. J. Terpstra, Lochem
 Dr. T.O. Tjioe, Nijmegen
 Dr. H. Verhagen, Antwerpen
 Dr. L. Verschoor, Heelsum
 Prof. Dr. W.M. Wiersinga, Amsterdam