

# Samenvatting

## “INSULIN; SENSE AND SENSITIVITY”

### INSULINESECRETIE EN INSULINEGEVOELIGHEID IN RELATIE TOT TYPE 2 DIABETES EN HART- EN VAATZIEKTEN

Diabetes mellitus is een ziekte die al beschreven werd in de oudheid. In de afgelopen eeuw nam het aantal mensen met diabetes wereldwijd sterk toe en dat resulteerde in 194 miljoen mensen met diabetes in 2003. Type 2 diabetes neemt ongeveer 90% in van alle diabetesvormen en wordt in de volksmond ook wel “ouderdomssuikerziekte” genoemd. Patiënten met type 2 diabetes hebben met name problemen met het regelen van hun bloedglucose en hun bloedvetten. Dit geeft op den duur een verhoogde kans op hart- en vaatziekten. De kans op bijvoorbeeld een hartinfarct bij mensen met type 2 diabetes is twee tot vier keer zo groot als bij mensen zonder diabetes. De gangbare gedachte is dat een combinatie van te veel eten, te weinig bewegen en erfelijke aanleg voor de ziekte zorgt voor stoornissen in glucose- en vetstofwisseling.

Er is al heel veel onderzoek gedaan naar de oorzaak van diabetes. Het is echter nog niet duidelijk wat de belangrijkste factor is voor het ontstaan van type 2 diabetes en daaraan gerelateerde hart- en vaatziekten. Enerzijds wordt verminderde insulinegevoeligheid als de belangrijkste factor genoemd, terwijl een andere theorie zegt dat het een veranderde insulineproductie is. Het doel van het onderzoek in dit proefschrift is de bijdrage van insulineproductie door de alvleesklier en de insulinegevoeligheid van het lichaam, aan het ontstaan van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten te onderzoeken. Tevens werd gekeken naar de invloed van overgewicht, beweging en andere factoren.

#### ONDERZOEKSOPZET

Er zijn twee groepen vrijwilligers onderzocht. In de “Hoorn IGT-studie” zijn mensen onderzocht die een licht gestoorde glucosetofwisseling (impaired glucose tolerance (IGT)) hadden. Zij werden gemiddeld gedurende 4 jaar gevolgd. Er werd vervolgens gekeken wie type 2 diabetes kreeg en of dat werd veroorzaakt door een verminderde insulineproductie of door een verminderde insulinegevoeligheid. Overgewicht en vetten in het bloed werden ook gemeten.

In de “RISC-studie” zijn gezonde mensen onderzocht, tussen de 30 en de 60 jaar oud. De RISC studie (Relationship between Insulin sensitivity and Cardiovascular disease) is een internationale studie waarin mensen uit verschillende Europese landen zijn onderzocht om het verband te bekijken tussen insulinegevoeligheid en hart- en vaatziekten.

#### ONDERZOEKSRESULTATEN EN DISCUSSIE

In hoofdstuk 2 laten we zien dat een gestoorde snelle insulineproductie de belangrijkste voorspeller was voor het krijgen van type 2 diabetes bij mensen met IGT. Verminderde insulinegevoeligheid was niet voorspellend. Omdat het beschrijven van de insulineproductie op deze manier nog niet eerder gedaan is, is dit een nieuwe bevinding die we nog niet precies kunnen vergelijken met resultaten uit ander onderzoek.

In hoofdstuk 3 beschrijven we de veranderingen van de insulineproductie en de insuline gevoeligheid in het lichaam gedurende drie jaar. We hebben gekeken of er verschillen

waren tussen personen die type 2 diabetes hadden gekregen, personen die IGT werden, en personen die weer een normale glucosetofwisseling hadden gekregen. We zagen dat bij iedereen de insulinegevoeligheid afnam. Bij de mensen wiens glucosetofwisseling normaliseerde of hetzelfde (IGT) bleef, nam de insulineproductie toe. Alleen bij de mensen die type 2 diabetes ontwikkelden nam de insulineproductie niet toe. Wij concludeerden daarom dat, in deze fase, een toename van de insulineproductie bepaalt of personen type 2 diabetes krijgen. Verder bestudeerden we de factoren die met de verandering van insulineproductie samenhangen. We vonden een relatie tussen hoge spiegels van een leverenzym (GGT), wat mogelijk wijst op opstapeling van vet in de lever en gebrek aan toename van de insulinesecretie.

In hoofdstuk 4 laten we zien dat bij gezonde Italianen en gezonde Nederlanders die meededen aan de RISC studie, een relatie bestaat tussen de hoeveelheid opgeslagen vet in de benen en in de buik en het risico op hart- en vaatziekten. Een grotere hoeveelheid vet in de benen had vooral een gunstige relatie met het hart- en vaatziekten risicoprofiel (lagere triglyceriden in het bloed bij mannen; bij vrouwen had het een gunstige relatie met alle risicofactoren voor hart- en vaatziekten). Een grotere hoeveelheid vet in de buik en rondom de buik ging gepaard met ongunstige waarden van bijna alle risicofactoren voor hart- en vaatziekten, bij zowel mannen als vrouwen. Deze relaties konden niet verklaard worden door een hoge of een lage insulinegevoeligheid van het lichaam. Mogelijk zijn dit directe effecten van het vetweefsel zelf.

In hoofdstuk 5 beschrijven we dat bij alle RISC deelnemers verminderde insulinegevoeligheid een verband heeft met een verhoogde kans op ECG-afwijkingen. Echter, deze relatie werd beter verklaard door het hebben van overgewicht.

In hoofdstuk 6 worden de resultaten getoond van een onderzoek naar het verband tussen insulinegevoeligheid en microalbuminurie (uitscheiding van kleine hoeveelheden eiwit in de urine). Microalbuminurie heeft een relatie met het verminderde functioneren van de vaatwand (endotheeldysfunctie) en geeft een verhoogde kans op nierziekte. In ons onderzoek liet verminderde insulinegevoeligheid van het lichaam een sterke relatie zien met microalbuminurie.

.....

## **CONCLUDEREND,**

kunnen we zeggen dat insulineproductie en insulinegevoeligheid beide factoren zijn die invloed hebben op het krijgen van type 2 diabetes. Echter, een veranderd patroon van snelle insulineafgifte lijkt de beste voorspeller voor het krijgen van type 2 diabetes bij mensen met een al gestoorde glucosetofwisseling. Als voorwaarde om de glucosetofwisseling te kunnen normaliseren bij een verminderde insulinegevoeligheid, leek het vermogen tot een toename van de insulineproductie belangrijk.

Bij mensen met een laag risico op hart- en vaatziekten bevestigen we eerder onderzoek dat een relatie vond tussen meer buikvet en een minder gunstig hart- en vaatziekten risicoprofiel. Beenvet had daarentegen een gunstige relatie. Deze relaties konden niet verklaard worden door een hoge of lage insulinegevoeligheid. Lage insulinegevoeligheid had wel een sterke relatie met microalbuminurie, wat wijst op beginnende vaatschade.

Blijkbaar zijn voor de ontwikkeling van type 2 diabetes en hart- en vaatziekten meerdere factoren van belang naast insulinegevoeligheid.