

Samenvatting

Type 2 diabetes (T2DM) vormt bijna overal ter wereld een serieuze bedreiging voor de volksgezondheid. De verwachting is dat het aantal mensen met T2DM zal verdubbelen tussen 2000 en 2030. T2DM ontstaat door een aantal factoren, waaronder genetische aanleg, omgevingsfactoren en leefgewoonten. Met betrekking tot het laatste zijn met name overmatige en ongezonde voeding en verminderde beweging van belang, wat samen leidt tot overgewicht.

Deel 1 Onderliggende verstoringen bij mensen met een hoog risico op T2DM

T2DM wordt gekenmerkt door een verminderde gevoeligheid van het lichaam voor de werking van het hormoon insuline (insuline resistentie). Insuline wordt gemaakt in de alvleesklier in de zogeheten beta-cellen. Mensen met overgewicht ontwikkelen insuline resistentie. De alvleesklier compenseert voor deze insuline resistentie door extra insuline aan te maken. Wanneer de beta cellen deze extra vraag niet meer aan kunnen zal de insuline productie onvoldoende zijn en de glucose spiegel in het bloed stijgen. Al 5-10 jaar voordat de diagnose T2DM wordt gesteld is de functie van deze beta cellen achteruit gegaan (beta-cel dysfunctie) en is de gevoeligheid van het lichaam voor insuline verminderd. Dit leidt tot een verhoging van de glucose waarde in het bloed. Wanneer deze waarde licht verhoogd is, wordt het een voorstadium van T2DM genoemd: de "pre-diabetes" fase. Dit stadium kent drie verschillende vormen. Allereerst kan de nuchtere glucose waarde verhoogd zijn (impaired fasting glucose, IFG), ten tweede kan de glucose waarde na een maaltijd verhoogd zijn (impaired glucose tolerance, IGT) en tot slot kan er sprake zijn van een combinatie van deze twee waarbij zowel de nuchtere glucose waarde alsmede de glucose waarde na een maaltijd verhoogd zijn (IFG/IGT). De onderliggende mechanismen, die deze verstoringen veroorzaken, lijken te verschillen tussen deze drie verschillende groepen. Over het algemeen hebben mensen met een glucose waarde passend bij de pre-diabetes fase een absoluut jaarlijks risico van 5-10% om T2DM te ontwikkelen. **Deel 1** van dit proefschrift geeft meer inzicht in de verstoringen in de glucose stofwisseling bij mensen met een hoog risico op T2DM. Daarbij is specifiek gekeken naar insuline gevoeligheid en beta-cel functie en de bijdrage van veranderingen in de vetstofwisseling in deze twee belangrijke factoren leidend tot het ontstaan van T2DM.

Deel 2 De rol van het renine-angiotensine systeem

Mensen met een verstoring in de glucosestofwisseling hebben vaak bijkomende problemen, zoals een verstoring in de vetstofwisseling en een hoge bloeddruk. Dit heeft tot gevolg dat mensen met overgewicht (en insuline resistentie) vaak behandeld worden met vetverlagende medicatie en bloeddrukverlagende middelen. Verschillende bloeddruk verlagende medicijnen verhogen het risico op T2DM. Daarentegen is uit meerdere studies gebleken dat medicijnen die de bloeddruk verlagen via blokkade van het renine-angiotensine systeem (RAS) juist het ontstaan van T2DM kunnen vertragen. Men denkt dat dit komt door een gunstige werking van deze medicijnen zowel op de insuline gevoeligheid alsmede op de insuline producerende beta-cellen. In dit proefschrift worden de positieve effecten beschreven van het geneesmiddel valsartan (een geneesmiddel dat het RAS remt) op insuline gevoeligheid en de functie van de insuline producerende beta-cellen in de alvleesklier bij

mensen met een hoog risico op T2DM, dus IFG en/of IGT. Daarnaast is onderzocht wat de effecten van dit middel zijn op de bloedvaten, op vetweefsel en op de lichaamsvetverdeling.