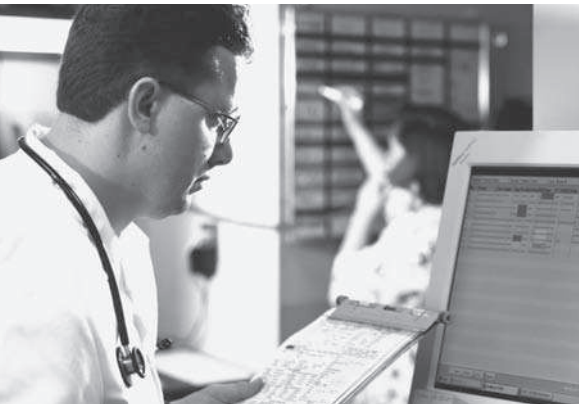


# IJZERwijzer 3



**Breed scala  
aan informatie**

**Diabetes mellitus  
en hemochromatose**

**Hemochromatose  
samengevat**

**Hemochromatose  
en suikerziekte**



# Inhoud

## 3 Van de voorzitter

Een nieuw gezicht.

## 4 Kort nieuws

### Onderscheiding voor dr. H. Kreeftenberg

Ter gelegenheid van zijn afscheid van het UMCG werd deze hemochromatose specialist benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau.

### Schrijf naar de redactie

### Regionale en landelijke lotgenotenbijeenkomst in 2007

Voor uw agenda: de landelijke informatiebijeenkomst wordt gehouden op zaterdag 17 november.

### Redactie zoekt versterking

## 5 Breed scala aan informatie

Iedereen kan zich op een toegankelijke manier verdiepen in het ziektebeeld, de gevolgen ervan en de behandeling. Aandacht voor de vijf HVN brochures op pag 5.

## 6 Diabetes mellitus en hemochromatose

De auteurs gaan in dit medisch-wetenschappelijke artikel uitgebreid in op de relatie en de oorzaken hiervan tussen suikerziekte en ijzerstapelingsziekte.

## 14 Hemochromatose samengevat

In het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde verschenen twee artikelen over hemochromatose. Hierin staat het onderzoek centraal. Een samenvatting van beide beschouwingen op pag 14.

## 15 Hemochromatose en suikerziekte

Suikerziekte wordt bij hemochromatose waarschijnlijk veroorzaakt door ijzerstapeling in de alveolierklier en de lever. Wat is en hoe ontstaat suikerziekte. Door goed voor zichzelf te zorgen verkleint de patiënt de kans op lichamelijke complicaties. Een nadere uitleg op pag 15.

## 16 Kort nieuws

### HVN nodigt vrijwilligers uit

Het bestuur nodigt alle vrijwilligers uit voor een informatieve bijeenkomst, die op zaterdag 20 oktober in Utrecht wordt gehouden.

### Hemochromatose vergadering in Londen

De Europese Federatie van Verenigingen voor Patiënten met Hemochromatose vergaderde op 16 september in Londen.

### Goed initiatief voor het aderlaten

De HVN ontwikkelt een landelijk protocol voor het aderlaten.

*IJzerwijzer is een uitgave van de Hemochromatose Vereniging Nederland en verschijnt vier keer per jaar. De vereniging heeft als doel het behartigen van patiëntenbelangen van mensen met hemochromatose. Het lidmaatschap loopt van 1 januari tot en met 31 december van een jaar. Het lidmaatschap kan worden opgezegd vóór 1 november.*

*De eindverantwoordelijkheid van IJzerwijzer ligt bij het bestuur van de HVN. De auteurs zijn verantwoordelijk voor de inhoud van de artikelen. Hoewel de inhoud van deze uitgave met zeer veel zorg is samengesteld, aanvaardt de HVN geen enkele aansprakelijkheid voor schade die is ontstaan door eventuele fouten en/of onvolkomenheden. Het overnemen van artikelen en mededelingen uit IJzerwijzer is geoorloofd na schriftelijke toestemming van het bestuur van de HVN en met bronvermelding. De redactie behoudt zich het recht voor om ingezonden bijdragen in te korten en te redigeren.*

# Van *de voorzitter*

fotografie: Sebastiaan ter Burg



## Een nieuw gezicht

Ja u ziet het goed. Dit is het derde nummer van de IJzerwijzer. U zag het natuurlijk direct toen u dit exemplaar uit uw brievenbus haalde. De inmiddels voor velen van u vertrouwde vormgeving van dit blad is gewijzigd. De IJzerwijzer heeft een nieuw gezicht gekregen. Al eerder had het bestuur aangekondigd dat het met deze nieuwe presentatie bezig was. Maar toch, het resultaat van die veranderingen moet je dan nog maar afwachten. Vragen zoals hoe zou het er uitzien, voldoet het aan onze verwachtingen of wordt het niet te glossy zijn daarbij aan de orde. Nog maar eens overleg met de vormgever, uiteraard de redactie en het bestuur laten meekijken en mee laten beoordelen, kortom verandering van vormgeving vergt meer dan je op het eerste gezicht zou denken.

Welnu, het resultaat van al dat meekijken en beoordelen heeft u nu in uw handen. En, ik moet eerlijk zeggen, de vormgever heeft zijn best gedaan om ons kwartaalblad een wat meer eigentijdse uitstraling te geven. Speels qua opmaak en lettertype, hier en daar een steunkleur, een betere presentatie van de foto's, een blad waar u naar ik hoop met plezier in gaat lezen. Natuurlijk is zo'n eerste nummer in de nieuwe vormgeving best even wennen. Maar ik ben ervan overtuigd dat de leesbaarheid van het kwartaalblad met deze nieuwe vormgeving beduidend beter is geworden.

In dit derde nummer van de IJzerwijzer wordt wat dieper ingegaan op een bepaald thema. De redactie van dit blad vond het een goed idee om naast de hoeveelheid informatie over hemochromatose en daarmee verband houdende zaken, minimaal één keer per jaar een bepaald thema onder de loep te nemen. Dit keer staan we uitvoerig stil bij de in toenemende mate voorkomende aandoening diabetes mellitus en dan speciaal de relatie en de oorzaak hiervan tussen hemochromatose en diabetes.

Naast dit thema, dat u in het hart van dit nummer aantreft, uiteraard ook aandacht voor actuele zaken. We besteden aandacht aan het recente afscheid van Herman Kreeftenberg, internist bij het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Tevens aandacht voor de op 16 september gehouden conferentie van de European Iron Club en de bijeenkomst van de Europese Federatie van Hemochromatose Patiëntenverenigingen (EFAPH) in Londen. Een verslag daarvan volgt in het volgende nummer.

In dit nummer blikken we vooruit op de regionale contactdagen die tussen nu en het einde van dit jaar op diverse plaatsen in het land worden gehouden. Ik wijs u ook op de landelijke contactdag voor onze leden die dit jaar op zaterdag 17 november plaatsvindt.

Ik wens u veel leesplezier en indien u wilt reageren naar aanleiding van dit nummer of zo u wilt naar aanleiding van een van de artikelen, stuur dan een e-mail of briefje naar de redactie. Het adres van de redactie treft u aan in het achterin het blad opgenomen colofon.

*C.J. Dijkers, voorzitter*



## Onderscheiding voor dr. H. Kreeftenberg

Dr. Herman Kreeftenberg is benoemd tot Ridder in de Orde van Oranje Nassau. Hij ontving deze koninklijke onderscheiding op vrijdag 22 juni ter gelegenheid van zijn officiële afscheid van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). In dit academisch ziekenhuis was hij werkzaam als internist. Dr. Kreeftenberg blijft parttime actief bij het UMCG.

Zijn afscheid hield verband met het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd. Ter gelegenheid hiervan werd in het UMCG een afscheids-symposium georganiseerd, waarin zijn interesses en bekwaamheden in onderwijs, stoornissen in de ijzerstofwisseling en botontkalking als een soort drieluik werden benaderd.



Burgemeester Rijkman Groeneweg (links) decoreert dr. Kreeftenberg

De als 'breed georiënteerde clinicus met een opmerkelijke didactische gave' geroemde internist is gespecialiseerd in hemochromatose en osteoporose. Mede op zijn initiatief is de speciale fractuur- en osteoporosepolikliniek opgericht. De bijnaam 'IJzeren Herman' die hij een tijdlang droeg, heeft hij onder andere te danken aan zijn wetenschappelijke interesse in hemochromatose. Als specialist in ijzerstapelingsziekte is dr. Kreeftenberg medisch adviseur voor de Hemochromatose Vereniging Nederland.

Spreekers op het symposium waren onder meer dr. C.Th.B.M. van Deursen en mevrouw dr. D.W. Swinkels. Beiden maken eveneens deel uit van de medische adviesraad van de HVN. •

## Schrijf naar de redactie

We nodigen u uit te schrijven naar de redactie. De Hemochromatose Vereniging Nederland telt momenteel ongeveer 1200 leden. Elk lid ondervindt problemen met haar of zijn gezondheid. Elk lid heeft hierover een eigen verhaal. Dat kan gaan over pijn, problemen met aderen, vermoeidheid, voeding, contact met huisarts en specialist enz. Dergelijke verhalen komen, zo is onze ervaring, vaak goed los op patiënteninformatiebijeenkomsten, die de HVN jaarlijks organiseert. Tijdens de koffiepauze, lunch of de vraag- en antwoordsessie praten de deelnemers vaak heel openhartig over hun ervaringen en gevoelens. Stuk voor stuk waardevolle informatie voor uw lotgenoten. Daarom zijn deze verhalen zeker de moeite waard om op te schrijven. De redactie wil graag uw eigen verhaal opnemen in ons kwartaalblad. Uw verhaal kan juist een prima bijdrage leveren aan een toenemend besef en bewustzijn van de aandoening ijzerstapelingsziekte. Mail ons wat u te vertellen heeft of stuur uw bijdrage op. Wij verzoeken u de maximale lengte aan te houden van 600 woorden. Wanneer het schrijven u wat moeilijk afgaat, kunt u de redactie ook verzoeken om geïnterviewd te worden.

U kunt mailen naar:

huiboostenbrink@hetnet.nl

U kunt uw bijdrage ook sturen naar:

Zwanenburgplantsoen 29  
2012 GS Haarlem •

## Redactie zoekt versterking

Met de groei van het aantal leden hoopt de HVN dat ook het kwartaalblad IJzerwijzer zich blijft ontwikkelen tot een volwaardig en inhoudelijk breed en toegankelijk medium voor hemochromatose patiënten. Hiervoor vragen wij om uitbreiding van de redactie. Is het iets voor u mee te werken aan ons patiëntenverenigingsblad? Momenteel werken we met een klein team en zijn op zoek naar nieuwe enthousiaste en gemotiveerde redactieleden.

Kunt u toegankelijke teksten schrijven, verslagen maken van bijeenkomsten, geschikte informatie verzamelen via internet, interviews afnemen, ideeën aanreiken? Of heeft het uw voorkeur om als redactied medewerker van tijd tot tijd vertaalwerk te doen? Meldt u zich dan aan.

U kunt voor nadere inlichtingen contact opnemen met de heer C.J. Dijkers, telefoon 06 250 68663 of stuur een email naar: [cj.dijkers@hemochromatose.nl](mailto:cj.dijkers@hemochromatose.nl) •



# Breed scala aan informatie



De patiënt die van zijn arts of specialist de mededeling krijgt dat hij/zij hemochromatose of ijzerstapeling heeft, staat wel even te kijken als hij deze medische term voor het eerst hoort. Logisch dat hij/zij meer over de aandoening wil weten. Via de Hemochromatose Vereniging Nederland als aanspreekpunt en informatiecentrum kan de patiënt zich op een toegankelijke manier verdiepen in het ziektebeeld, de gevolgen ervan en de behandeling. De vijf brochures van de vereniging en de website bieden een breed scala aan gerichte en gespecialiseerde informatie over hemochromatose en aanverwante onderwerpen.

De brochure **Wat u wilt weten over hemochromatose** informeert over het ontstaan van ijzerstapeling, welke klachten er kunnen optreden, wat is primaire hemochromatose, wat is secundaire hemochromatose, hoe zijn de aandoeningen te behandelen en welke onderzoeken zijn van belang.

In de brochure **hemochromatose en gewrichtsklachten** wordt ingegaan op diverse gewrichtsproblemen (artrose, chondrocalcinose, osteoporose), hoe afwijkingen aan gewrichten behandeld kunnen worden en hoe pijn kan worden bestreden.

Een aparte brochure is geheel gewijd aan **aderlaten**. Allerlei aspecten bij deze behandelmethode komen aan de orde. Tips om het mogelijke leed bij aderlatingen te verzachten worden uitgebreid behandeld. In de brochure is een aparte beschouwing opgenomen over erythrocytaferese, een alternatieve ontijzeringsmethode.

In samenwerking met de Stichting Voedingscentrum Nederland is een aparte brochure ontwikkeld over **ijzerstapeling en voeding**. Daarin worden adviezen gegeven over een gezonde en gevarieerde voeding speciaal voor mensen met een te grote hoeveelheid ijzer in het lichaam.

De brochure **hemochromatose in de familie** tracht inzicht te geven in de overerving van hemochromatose. Centraal daarin staat het onderzoek bij familie van hemochromatose patiënten. Het tijdig ontdekken en behandelen van primaire of hereditaire of erfelijke hemochromatose kan veel klachten helpen voorkomen. De brochure behandelt de rol van een genetisch consulent en de gang van zaken bij familie onderzoek. De brochure bevat een voorbeeldbrief aan familie in de eerste graad van hemochromatose patiënten.



Indien u brochures wilt aanvragen kunt u dit het beste doen via de HVN website:  
[www.hemochromatose.nl](http://www.hemochromatose.nl)

Op de website bestaat de mogelijkheid uw gegevens door te geven, waarna u de gevraagde brochures zo spoedig mogelijk zult ontvangen. Heeft u geen internetaansluiting, stuur dan een brief of briefkaart naar de heer H. Louwrier,  
Koninginneweg 11  
1716 DE Opmeer

Momenteel wordt een nieuwe brochure voorbereid. Deze brochure zal de volledige informatie bevatten, die nu in de afzonderlijke vijf brochures staat. •



Heeft u vragen over Hemochromatose?  
Kijk op [www.hemochromatose.nl](http://www.hemochromatose.nl)  
en vraag de brochures aan

# Diabetes mellitus *en hemochromatose*

Het verband tussen *diabetes mellitus*, *levercirrose*, ophopingen van pigment in de lever en een bronzen huidskleur bij *hemochromatose* werd meer dan een eeuw geleden voor het eerst herkend. In die tijd waren er verschillende overtuigingen omtrent diabetes mellitus. De ziekte zou uitgaan van de alveesklier, van de lever, van het bloed, of het zou een geheel op zichzelf staande ziekte kunnen zijn.

*Auteurs: Georg Strohmeyer en Claus Niederau.  
Oorspronkelijke titel: Diabetes mellitus and hemochromatosis  
Vertaling: M.F. Gerretsen (MG)*

*De cursief gedrukte woorden zijn terug te vinden in de bijbehorende woordenlijst.*



## Pathofysiologische factoren van diabetes mellitus en verstoorde glucose tolerantie bij hemochromatose

Ofschoon het nauwe verband tussen hemochromatose en diabetes mellitus duidelijk bevestigd is, bleef de oorzaak van dit verband tot voor kort onduidelijk. Levercirrose, schade aan de  $\beta$ -cellen van de alvleesklier en genetische voorbestemming zijn voorgesteld als de grote oorzaken van diabetes mellitus en verstoorde *glucosetolerantie* bij hemochromatose. Recent hebben we opnieuw ons eigen klinisch onderzoek geëvalueerd, om het verband tussen diabetes mellitus en hemochromatose nader te onderzoeken, om de oorzaken hiervan te bevestigen, en om de bijdrage van diabetes mellitus aan de *complicaties* en sterfelijkheid van hemochromatose te beoordelen.

**Tabel 25.1** De prevalentie van diabetes mellitus bij primaire hemochromatose.

Aantal patiënten	Prevalentie van diabetes (% totaal aantal patiënten)
311	82
30	87
707	78
1500	76
115	63
33	63
96	69
40	70
74	62
163	55
474	40
251	48
85	21

## De prevalentie van diabetes mellitus en de verstoorde glucosetolerantie bij hemochromatose

Eerdere onderzoeken (tabel 25.1) beschreven een prevalentie van diabetes mellitus bij hemochromatose van bijna 80%. Meer recente onderzoeken beschreven een prevalentie van 50-60%. In een onderzoek onder 474 Franse patiënten met hemochromatose,

**Tabel 25.2** Veranderingen in klinische kenmerken en de hoeveelheid mobiliseerbaar ijzer tijdens drie verschillende tijdsintervallen in een vervolgonderzoek.

	1947-69 (n = 84)	1970-81 (n = 84)	1982-91 (n = 83)	Totaal (n = 251)	X <sup>2</sup>	P =
Levercirrose	79.8% 67/84	48.8% 41/84	41.0% 34/83	56.6% 142/251	28.7	0.59 x 10 <sup>-6</sup>
Diabetes mellitus	73.8% 62/84	39.2% 33/84	30.1% 25/83	47.7% 120/251	35.6	0.18 x 10 <sup>-7</sup>
Gewrichtspijn	39.3% 33/84	45.2% 38/84	48.2% 40/83	44.2% 111/251	1.34	0.49
Diagnose bij asymptomatische patiënten	4.8% 4/84	22.6% 19/84	30.1% 25/83	19.1% 48/251	18.4	0.10 x 10 <sup>-3</sup>
Mobiliseerbaar ijzer (gram)	25.5% ±1.8	20.7% ±1.7	17.1% ±1.4	21.2% ±1.1	(t-test)	<0.01

hadden 191 patiënten (40%) diabetes mellitus op het moment dat de *diagnose* hemochromatose bij hen gesteld werd.

De prevalentie en het stadium van diabetes waren gerelateerd aan de mate van ijzerstapeling in de alvleesklier. Patiënten met diabetes hadden twee keer zoveel *mobiliseerbaar ijzer* als patiënten zonder diabetes. De verminderde prevalentie van hemochromatose-geassocieerde diabetes tijdens de afgelopen twintig jaar, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat bij steeds meer patiënten de diagnose hemochromatose gesteld wordt in een vroeg stadium, als het *glucosemetabolisme* normaal is, of

slechts licht afwijkend. De afname van de prevalentie van diabetes mellitus bij hemochromatose was beter zichtbaar tijdens de periode van 1947-1969 dan tijdens de periode van 1970-1981 (tabel 25.2). In ons onderzoek onder 251 patiënten met hemochromatose, hadden 120 patiënten (47,8%) diabetes mellitus op het moment dat de diagnose hemochromatose bij hen gesteld werd; bijna de helft van deze diabetespatiënten was insulineafhankelijk op het moment dat de diagnose gesteld werd (n = 69) (tabel 25.3). Diabetes was afwezig bij 131 van de 251 patiënten (52,2%) op het moment dat de diagnose gesteld werd;

**Tabel 25.3** Laboratoriumbevindingen op het moment van diagnose bij verschillende subgroepen patiënten met hemochromatose.

Patiënten subgroepen	Alle patiënten (n = 251)	Patiënten met met cirrose (n = 142)	Patiënten zonder cirrose (n = 109)	P waarde door z-test
<b>Glucosemetabolisme</b>				
% van totaal (aantal patiënten)				
Glucose tolerantietest <sup>a</sup>				
• Normaal (n = 98)	39 (98)	20 (28)	73 (80)	0.001
• Abnormaal (n = 33)	13 (33)	13 (18)	14 (15)	NS <sup>b</sup>
Diabetes mellitus <sup>c</sup> (n = 120)				
• Niet-insuline afhankelijk, type 2 (n = 51)	20 (51)	28 (39)	11 (12)	0.01
• Insuline afhankelijk, type 1 (n = 69)	27 (69)	44 (63)	6 (6)	0.001

<sup>a</sup> Afwijkende glucosetolerantie werd gedefinieerd als een verhoging van het plasma-glucosegehalte van >200 mg/dl, 2 uur nadat 75 gr glucose via de mond was ingenomen.

<sup>b</sup> NS betekent 'Niet Significant' bij een significantiewaarde van 0.05.

<sup>c</sup> Diabetes mellitus werd gedefinieerd volgens de WHO-waarden: nuchtere of na de maaltijd gemeten plasmagluucose waarde van respectievelijk >120 mg/dl of 200 mg/dl.

meer dan driekwart van deze niet-diabetische patiënten had een normale glucosetolerantie (tabel 25.3). De afwezigheid van diabetes werd vaak geassocieerd met een vroeg stadium van hemochromatose, waarin ook nog geen levercirrose was opgetreden; 91 van de 131 niet-diabetische patiënten (69,5%) hadden geen levercirrose op het moment dat de diagnose hemochromatose gesteld werd (tabel 25.4).

bij wie nog geen levercirrose was opgetreden, was de prevalentie van diabetes slechts 21,1%.

### De prevalentie van hemochromatose bij patiënten met diabetes

De prevalentie van onopgemerkte hemochromatose bij patiënten met diabetes mellitus is zowel in Europa als elders in de wereld geschat. Screening liet een prevalentie zien van 5-8 onopgemerkte gevallen per 1000 patiënten met diabetes in Europa en 9,6 onopgemerkte gevallen per 1000 in Australië. Patiënten met diabetes zouden daarom altijd onderzocht moeten worden op de mogelijke aanwezigheid van ijzerstapeling.

### De pathofysiologie van diabetes mellitus bij hemochromatose

#### Leveraandoeningen en insuline resistentie

Diabetes mellitus en verstoorde glucosetolerantie zijn veel voorkomende kenmerken bij verscheidene chronische leveraandoeningen. Omdat *insulineresistentie* een belangrijke oorzaak van een verstoord glucosemetabolisme bij chronische leveraandoeningen is, is het aannemelijk dat het ook verantwoordelijk zou kunnen zijn voor het verstoorde glucosemetabolisme dat geassocieerd wordt met hemochromatose.

Vroege veranderingen van het glucosemetabolisme zijn beoordeeld bij tien mannelijke hemochromatosepatiënten zonder levercirrose; allen hadden ze, na toediening van 100gr glucose via de mond, normale glucosewaarden in het lichaam. De insulineconcentratie steeg bij deze patiënten echter significant na de mondelinge toediening van glucose, vergeleken met de insulineconcentratie van gezonde personen uit de controlegroep.

De patiënten met hemochromatose hadden *hyperinsulinaemie* en daarom insuline resistentie zonder verstoorde glucosetolerantie in het stadium van de hemochromatose dat er nog geen levercirrose was opgetreden. In tegenstelling tot de verhoogde insulineconcentraties, waren de concentraties van het *C-peptide* normaal bij patiënten met hemochromatose waar nog geen levercirrose was opgetreden. Dit wijst op een normale insulineuitscheiding door de  $\beta$ -cellen van de alvleesklier in dit vroege stadium van hemochromatose. Het in het bloed circulerende *glucagon* was als reactie op de mondelinge toediening van glucose ook normaal. Deze resultaten zijn in overeenstemming met twee eerdere onderzoeken die normale glucagon concentraties aangetoond hebben na *arginine*-stimulatie van hemochromatosepatiënten met, en zonder levercirrose.

De waargenomen normale glucagonwaarden in het bloed bij patiënten met levercirrose worden verder bevestigd door *histologische* onderzoeken die laten zien dat de ijzerstapeling in de alvleesklier bijna geheel in de  $\beta$ -cellen en niet in de  $\alpha$ -cellen van de eilandjes in de alvleesklier plaatsvindt. IJzerstapeling in het slijmvlies van de maag en van de twaalfvingerige darm kunnen bij de meeste patiënten met hemochromatose, in het stadium waarin (nog) geen levercirrose is opgetreden, aangetoond worden. De verstoring van de entero-insuline waarden, inclusief de afgifte van een maagremmende *polypeptide* (GIP) zou ook kunnen bijdragen aan de veranderingen in het glucosemetabolisme bij hemochromatosepatiënten. De waarde van GIP in het bloed, in respons op de mondelinge toediening van glucose, was echter niet significant verschillend bij de hemochromatosepatiënten ten opzichte van gezonde personen. Aldus zijn de insulineafgifte door de  $\beta$ -cellen in

Tabel 25.4 De relatie tussen levercirrose en diabetes mellitus.

Diabetes			
Levercirrose	Aanwezig	Afwezig	Totaal
Aanwezig	102 (71.8%)	40 (28.2%)	142 (56.6%)
Afwezig	18 (16.5%)	91 (83.5%)	109 (43.3%)
Totaal	120 (47.8%)	131 (52.2%)	251 (100%)

Deze gegevens geven observaties weer bij 251 patiënten met hemochromatose op het moment dat deze diagnose bij hen gesteld werd.

Diabetes mellitus werd echter wel vaak geassocieerd met levercirrose; de prevalentie van diabetes bij patiënten met levercirrose was 72% (102 van de 142 patiënten) (tabel 25.4). Bovendien was de prevalentie van patiënten die al levercirrose ontwikkeld hadden in ons onderzoek gelijk aan de prevalentie die beschreven werd in eerdere onderzoeken, waarin bij de meeste patiënten de diagnose hemochromatose pas gesteld werd toen ze levercirrose hadden ontwikkeld. Hiermee in tegenstelling werd diabetes slechts vastgesteld bij 18 van de 120 patiënten (15%) die geen levercirrose hadden op het moment dat de diagnose hemochromatose bij hen gesteld werd (tabel 25.4). Onder de Franse patiënten verminderde de prevalentie van insulineafhankelijke diabetes van 25% naar 12,7%, en de prevalentie van niet-insuline afhankelijke diabetes van 28,5% naar 21,8%, als de diagnose hemochromatose gesteld werd voordat ernstige complicaties van de ijzerstapeling optraden. In een recent cohort-onderzoek, dat voornamelijk patiënten bevatte

**Diabetes mellitus vaak geassocieerd met levercirrose**



de alvleesklier (C-peptide), de afgifte van glucagon door de  $\alpha$ -cellen van de alvleesklier en de entero-insulinaire as (GIP) niet verstoord bij patiënten met hemochromatose zonder levercirrose. De verhoging van het in het bloed circulerende insulinegehalte wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat de lever minder goed insuline verwijderd. IJzerstapeling in de levercellen zou de oorzaak kunnen zijn van de verstoorde afbraak van insuline in de lever.

Er is een nauwe relatie tussen de progressie in de verandering van de glucosestofwisseling en de ontwikkeling van levercirrose. Waarschijnlijk wordt een deel van de diabetes veroorzaakt door levercirrose. Het vaak voorkomen van diabetes, meestal insulineafhankelijk, bij patiënten met levercirrose, weerspiegelt ook de vergevorderde ijzerstapeling in de  $\beta$ -cellen van de alvleesklier, dat beide complicaties veroorzaakt.

### **Verstoorde $\beta$ -celfunctie veroorzaakt door ijzerstapeling**

De insulineafgifte door de  $\beta$ -cellen in de alvleesklier is normaal op het moment dat er bij hemochromatosepatiënten (nog) geen levercirrose is opgetreden. Door de toename van het ijzeroverschot, de afbraak of de verwoesting van de  $\beta$ -cellen en de ontwikkeling van levercirrose, raakt de insulineafgifte door de alvleesklier verstoord. In het eindstadium van hemochromatose wordt het insulinetekort in verband gebracht met de ernstige afname van de hoeveelheid *immunoreactieve*  $\beta$ -cellen. In tegenstelling hiermee is de afgifte van andere hormonen door de eilandjes uit de alvleesklier wel normaal. De frequentie van insulineafhankelijke diabetes bij patiënten met levercirrose, die veroorzaakt werd door hemochromatose, is significant groter dan bij patiënten die levercirrose hebben vanwege een andere oorzaak. Dit wijst erop dat de schade aan de  $\beta$ -cellen en de insulineresistentie die veroorzaakt wordt door levercelschade, beide aanwezig moeten zijn om te leiden tot diabetes mellitus.



Bij verstoorde insulineafgifte door de beschadigde  $\beta$ -cellen, wordt er noodzakelijkerwijs ook insulineresistentie geobserveerd bij een ijzerstapelingsziekte. Dit wordt veroorzaakt door een defect in de insulinerceptor en/of het deel na de receptor in de met ijzer geladen lever, dat, in tegenstelling tot de afbraak van de  $\beta$ -cellen, gedeeltelijk omkeerbaar is nadat de behandeling met aderlaten is afgerond.

### **Erfelijke factoren**

Er werd veronderstelt, dat, naast de insulineresistentie en de verstoorte functie van de  $\beta$ -cellen, ook genetische factoren verantwoordelijk zijn voor het vaak samengaan van diabetes mellitus en hemochromatose. Deze veronderstelling werd gebaseerd op onderzoeken die beschrijven dat het voorkomen van diabetes mellitus bij bloedverwanten van patiënten met hemochromatose aanmerkelijk hoger was dan verwacht werd voor een gezonde controlegroep. Dit werd opgevat als een verhoogde genetische vatbaarheid voor diabetes mellitus bij hemochromatose.

Volgende onderzoeken onthulden dat het voorkomen van diabetes mellitus bij bloedverwanten van hemochromatosepatiënten met diabetes mellitus significant hoger was, dan het voorkomen van diabetes bij bloedverwanten van hemochromatosepatiënten zonder diabetes mellitus.

Een gedetailleerde genetische analyse wees er echter op dat het ontstaan van diabetes mellitus op volwassen leeftijd, in families met hemochromatose ongeveer net zoveel werd overgebracht als in families zonder hemochromatose.

Recente onderzoeken bevestigden de veronderstelling, dat diabetes mellitus bij hemochromatose voornamelijk veroorzaakt wordt door genetische factoren, niet, maar lieten zien dat diabetes begint door *secundaire* schade aan de  $\beta$ -cellen die veroorzaakt wordt door ijzerstapeling. Er was geen samenhang tussen de familiegeschiedenis en het voorkomen van diabetes mellitus of glucose-intolerantie. Er was ook geen bewijs dat diabetes mellitus en glucose-intolerantie vaker voorkomen bij bloedverwanten (van hemochromatosepatiënten) die zelf geen hemochromatose hebben.

Het idee dat de toename van de ijzerstapeling de hoofdoorzaak zou zijn van de verstoorte glucosestofwisseling, wordt ook ondersteund door dierexperimentele onderzoeken, waarbij glucose-intolerantie en diabetes mellitus opgewekt konden worden door het toebrengen van ijzer via de mond, of door middel van een injectie met glucose in de buikholte.

# Een ijzeroverschot dat langer dan tien jaar bestaat kan diabetes mellitus veroorzaken

De *morfologische* veranderingen bij het experimenteel toebrengen van ijzer zijn dezelfde als bij menselijke hemochromatose. Vroege toediening van ijzerbinders of aderlaten voorkwam, of verbeterde de uiting van diabetes. Dit is in overeenstemming met klinische observaties dat de uiting en progressie van diabetes bij hemochromatose (en bij secundaire stapeling) gerelateerd is aan de mate van ijzeropslag (mobiliseerbaar ijzer) in de  $\beta$ -cellen van de alveesklier.

Secundair ijzeroverschot, dat veroorzaakt wordt door transfusies van rode bloedcellen bij de behandeling van *chronische hemolytische anemie*, is een model voor onderzoek naar het verband tussen het ijzeroverschot en diabetes mellitus in afwezigheid van erfelijke factoren. De prevalentie van zowel diabetes mellitus als verstoorde glucosetolerantie wordt aanmerkelijk groter bij patiënten bij wie het ijzeroverschot veroorzaakt wordt door *homozygote thalassemie*: 31 van de 167 patiënten met homozygote thalassemie (19%) hadden diabetes mellitus en 45 van de 88 patiënten met homozygote thalassemie die een glucose tolerantie test via de mond gehad hadden, lieten een verstoorde glucosetolerantie zien (51%). Deze frequenties lijken echter iets lager te zijn dan die beschreven worden voor het verband tussen diabetes mellitus en hemochromatose. Dit verschil wordt waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat hemochromatose zich ontwikkelt over de veel langere periode van 30-50 jaar, terwijl de meeste gevallen van secundair ijzeroverschot gezien worden bij kinderen of jong volwassenen.

Over insulineafhankelijke diabetes wordt geschreven dat het zich alleen ontwikkelt bij patiënten met thalassemie die ouder zijn dan 12 jaar.

Op deze leeftijd wordt echter bij de meeste patiënten een verstoorde glucosetolerantie waargenomen. Deze tijdsafhankelijke progressie van veranderingen in de glucosetestwisseling bij een secundair ijzeroverschot, wordt verder bevestigd door een longitudinaal onderzoek dat patiënten volgde die meerdere bloedtransfusies ontvingen in een tijdsbestek van 5 jaar. Tijdens deze periode verslechterde de glucosetolerantie steeds meer, en bij een toenemend aantal patiënten ontwikkelde zich diabetes mellitus.

Extreme inname van ijzer in het dieet in combinatie met een verhoogde alcoholconsumptie kan een secundair ijzeroverschot veroorzaken, zoals dat beschreven is bij verschillende Afrikaanse stammen zoals de Bantu. Het voorkomen van diabetes bij dit type ijzeroverschot, veroorzaakt door het dieet, was 50%. Bovendien werd bij 70% van de patiënten met ijzeroverschot dat veroorzaakt wordt door hun dieet verstoorde glucosetolerantie beschreven. De *incidentie* van diabetes was 10 keer zo hoog bij mensen van de Bantu stam met een ijzeroverschot, als bij mensen uit deze stam zonder ijzeroverschot.

De onderzoeken naar secundaire ijzerstapeling veroorzaakt door thalassemie, of veroorzaakt door langdurige inname van ijzer via het dieet, bevestigen daarom het idee dat, in een vroeg stadium van het ijzeroverschot, verstoorde glucosetolerantie de belangrijkste complicatie van leveraandoeningen is. Een ijzeroverschot dat langer dan tien jaar bestaat kan diabetes mellitus veroorzaken en de insulineafhankelijkheid wordt waarschijnlijk veroorzaakt door schade aan de  $\beta$ -cellen in de alveesklier ten gevolge van de ijzerstapeling, in plaats van dat de schade door een onbekende genetische factor veroorzaakt wordt.

## Macrovasculaire en microvasculaire afwijkingen veroorzaakt door diabetes mellitus bij patiënten met hemochromatose

Vroegere onderzoeken beweerden dat diabetes mellitus bij hemochromatose minder *microvasculaire- en macrovasculaire* afwijkingen met zich meebracht, dan primaire diabetes. Er werd daarom verondersteld dat de complicaties bij diabetes veroorzaakt werden door erfelijke factoren, en niet door de *hyperglycaemie* zelf. Het werk van Dymock et al. prikkelde deze veronderstelling doordat zij een hoge incidentie van vaatafwijkingen bij hemochromatosepatiënten lieten zien. We hebben 54 hemochromatosepatiënten geëvalueerd die leden aan insulineafhankelijke diabetes en die  $11,6 \pm 5,1$  jaar gevolgd waren (gemiddelde  $\pm$  de standaarddeviatie; variërend van 1-29 jaar). We vonden hier een hoge frequentie van microvasculaire- en macrovasculaire afwijkingen. *Retinopathie*, afwijkingen van de *kransslagaders*, *neuropathie* en hoge bloeddruk werden bij 20-32% van de insulineafhankelijke patiënten waargenomen; *nefropathie* en aandoeningen van de slagaders in armen en benen werden gevonden bij 15-16% van de insulineafhankelijke patiënten met hemochromatose (niet-gepubliceerde gegevens). Bij meer dan 60% van de patiënten



met insulineafhankelijke diabetes en hemochromatose kwamen één of meer van microvasculaire- of macrovasculaire complicaties voor. De incidentie van afwijkingen aan de bloedvaten bij patiënten met insulineafhankelijke diabetes en hemochromatose is daarom gelijk aan de incidentie die beschreven wordt voor patiënten met primaire insulineafhankelijke diabetes mellitus die al net zo lang duurt.

### Het effect van aderlaten op diabetes mellitus en verstoorde glucose-tolerantie

Behandeling met herhaalde aderlatingen resulteerde in een vermindering van het ijzeroverschot bij 185 van de 251 patiënten met hemochromatose; bij de overige 66 patiënten, was ofwel de ijzer- verwijdering nog niet voltooid op het moment dat de gegevens van het onderzoek geanalyseerd werden, ofwel ze waren overleden voordat de ijzerverwijdering voltooid kon worden.

De analyse van de patiënten bij wie de complete ijzerverwijdering bereikt kon worden liet zien dat de behandeling er niet voor kon zorgen dat de insulineafhankelijkheid verdween (tabel 25.2). Bij 19 van 46 insulineafhankelijke patiënten (41%) bij wie de verwijdering van het ijzeroverschot bereikt was, kon de dosis insuline verminderd worden met meer dan 4 eenheden per dag, voor minstens een half jaar. Een kleinere afname van de dosis, voor een kortere tijd, werd niet beschouwd als een significante afname die veroorzaakt werd door de behandeling, maar werd geïnterpreteerd als een variatie die veroorzaakt was door andere factoren. De gemiddelde dosis insuline in de totale groep van 40 patiënten was  $42,2 \pm 3,2$  eenheden per dag (gemiddelde  $\pm$  standaarddeviatie). De gemiddelde dosis insuline in de groep patiënten bij wie de dosis met meer dan vier eenheden per dag vermindert kon worden was  $46,4 \pm 4,2$  eenheden/dag aan het begin van het onderzoek, en  $37,8 \pm 3,7$  eenheden/dag nadat het teveel aan

**Tabel 25.5** Veranderingen in klinische kenmerken tijdens het begin van de behandeling bij 182 hemochromatosepatiënten bij wie door middel van een leverbiopsie was aangetoond dat de verwijdering van het ijzeroverschot voltooid was<sup>a</sup>.

Kenmerk % van totaal (aantal patiënten)	Op het moment van diagnose	Na de verwijdering van ijzer <sup>b</sup>		
		Verbeterd	Onveranderd	Verslechterd
Diabetes mellitus (n=81)	44 (81)	41 (33)	53 (43)	6 (5)
• Insuline afhankelijk, type 1	25 (46)	41 (19) <sup>c</sup>	50 (23)	10 (4)
• Niet-insuline afhankelijk, type 2	19 (35)	40 (14)	57 (20)	3 (1)
Glucosetolerantie (n=101)	56 (101)	10 (10)	87 (88)	3 (3)
• Verstoord	15 (27)	37 (10)	56 (15)	7 (2)
• Normaal	40 (74)	–	99 (73)	1 (1)

<sup>a</sup> Bij 2 van de 185 (sic, MG) patiënten bij wie door middel van leverbiopsie was aangetoond dat het teveel aan ijzer verwijderd was, kon niet voldoende follow-up informatie verworven worden.

<sup>b</sup> Bij 19 van de 46 insulineafhankelijke patiënten kon de dagelijkse dosis insuline verlaagd worden, maar de insulineafhankelijkheid kon bij geen enkele patiënt verwijderd worden.

<sup>c</sup> De gegevens zijn 6 maanden na de beginperiode van de behandeling met aderlatingen verworven.

ijzer verwijderd was (de gemiddelde reductie was 8,6 eenheden per dag). Bij 27 van de 46 insulineafhankelijke patiënten (59%) veranderde de verwijdering van ijzer, de dosis insuline die nodig was, niet significant (de normale variatie werd gedefinieerd als een verandering van 4 eenheden per dag).

In tegenstelling tot de patiënten met insulineafhankelijke diabetes mellitus, verbeterden bij ongeveer de helft van de patiënten bij wie complete verwijdering van het ijzeroverschot bereikt was, de minder vergevorderde veranderingen van de glucosestofwisseling, zoals niet insulineafhankelijke diabetes en verstoorde glucosetolerantie (tabel 25.5). Evenals de insulineafhankelijke diabetes, kon levercirrose niet omgedraaid worden door de verwijdering van ijzer. Minder vergevorderde stadia, zoals fibrose van de lever, verhoogde concentraties van de leverenzymen en afwijkingen in de functie van de lever, reageerden goed op de verwijdering van ijzer. Experimentele gegevens hebben laten zien dat de insulineresistentie, die veroorzaakt wordt door leveraandoeningen, de vroege veranderingen in het glucosemetabolisme bij hemochromatose veroorzaakt.

Dus de verbetering van de minder vergevorderde veranderingen in de glucosestofwisseling, zoals gezien wordt na de verwijdering van ijzer, weerspiegelt waarschijnlijk de verbetering van leveraandoeningen, en daarmee waarschijnlijk de verbetering van de insulineresistentie. Het gebrek aan reactie van de insulineafhankelijke hemochromatosepatiënten op de verwijdering van ijzer, wijst erop dat het insulinegebrek veroorzaakt wordt door onomkeerbare schade aan de  $\beta$ -cellen van de alvleesklier, wat weer veroorzaakt wordt door de langdurige en in grote hoeveelheden aanwezigheid van ijzer. Histologische onderzoeken onthullen dat de  $\beta$ -cellen in de alvleesklier zwaar beladen kunnen zijn met ijzer, terwijl de  $\alpha$ -cellen hier vaak veel minder door worden aangetast.

Resultaten die de frequentie van diabetes mellitus en verstoorde glucosetolerantie na de verwijdering van het teveel aan ijzer vergeleken met de gegevens aan het eind van het onderzoek, lieten geen significante veranderingen meer zien tijdens een tijdsbestek van ongeveer 9 jaar. Er was geen verdere verslechtering noch verbetering van de glucosestofwisseling tijdens de aanwezigheid van een teveel aan ijzer.

## Het verband tussen de mate van ijzerstapeling en de ernst van de veranderingen in het glucosemetabolisme

Het verband tussen de hoeveelheid mobiliseerbaar ijzer, dat de mate en duur van het ijzeroverschot weerspiegelt, en de toename van veranderingen in de glucosetofwisseling, wordt weergegeven in tabel 25.6.

**Tabel 25.6** De hoeveelheid ijzer (in gram<sup>a</sup>) die, bij 185 hemochromatosepatiënten bij wie door middel van een leverbiopsie is aangetoond dat het teveel aan ijzer verwijderd was, verwijderd is door aderlatingen.

**Alle patiënten** (n=185) 21.2 ± 1.1

	Aanwezig	Afwezig	p-waarde
Levercirrose	25,7 ± 1,7	14,8 ± 1,5	≤ 0,001
Diabetes mellitus	26,3 ± 1,7	16,5 ± 1,5	≤ 0,001
Artropathie	21,4 ± 1,7	20,9 ± 1,8	> 0,2
Uitkomst	Overleefden (n = 150) 19,4 ± 1,7	Overleden (n = 35) 29,1 ± 2,6	≤ 0,01

<sup>a</sup> De hoeveelheid ijzer die verwijderd was, is berekend met de aanname dat 1 liter bloed ~ 500 mg elementair ijzer bevat. De gegevens zijn weergegeven als het aantal gram ijzer (gemiddelde ± standaard-deviatie) bij patiënten bij wie door middel van herhaalde leverbiopsieën aangetoond kon worden dat het teveel aan ijzer verwijderd was.

De hoeveelheid mobiliseerbaar ijzer werd berekend uit de hoeveelheid bloed die verwijderd was bij het aderlaten in de beginperiode van de behandeling, totdat door middel van een *leverbiopsie* aangetoond was dat het teveel aan ijzer verwijderd was. De groep van 183 patiënten bij wie een complete verwijdering van het ijzer aangetoond kon worden, had 21,2 ± 1,1 gram (gemiddelde ± standaarddeviatie) mobiliseerbaar ijzer. Deze hoeveelheid is typisch voor de enorme hoeveelheid ijzer die opgeslagen wordt bij patiënten met hemochromatose, en is acht tot tien keer zoveel als bij gezonde mensen. Analyse van de hoeveelheid mobiliseerbaar ijzer bij patiënten die in groepen verdeeld waren volgens de ernst van de veranderingen in hun glucosetofwisseling, liet een stapsgewijze toename zien (bij toenemende ernst van de veranderingen) van de hoeveelheid mobiliseerbaar ijzer. Dit verband

werd duidelijk omdat de veranderingen in de glucosetofwisseling toenamen van verstoorde glucosetolerantie naar niet-insuline afhankelijke diabetes en tenslotte naar insulineafhankelijke diabetes (deze gegevens zijn niet in detail te zien in dit artikel). Statistisch gezien, hadden hemochromatosepatiënten zonder diabetes mellitus significant minder mobiliseerbaar ijzer dan patiënten die al niet-insuline afhankelijke diabetes of

mellitus hadden ( $p < 0.002$ ; log-rank test). De overlevingscurve voor patiënten zonder diabetes was nagenoeg gelijk aan de verwachte overleving voor gezonde mensen. De overleving was ook significant verminderd in de aanwezigheid van levercirrose, en bij patiënten met een groot ijzeroverschot, dat niet verminderd kon worden tijdens de eerste 18 maanden van behandeling met aderlatingen. De patiënten met diabetes, van wie de meesten ook levercirrose hadden, hadden echter de slechtste prognose van alle subgroepen die geanalyseerd waren.

Deze resultaten laten zien dat levercirrose en diabetes mellitus late gevolgen zijn van ijzerstapeling en dat ze in verband gebracht worden met een verkorte levensverwachting. Hemochromatose zou moeten worden vastgesteld voordat de levercirrose en diabetes mellitus zich ontwikkeld hebben. Als dat zo zou zijn, zouden patiënten die behandeld worden met preventieve aderlatingen een normale levensverwachting hebben.

## Diabetes mellitus als doodsoorzaak

Van onze 251 patiënten met hemochromatose overleden er 69 tijdens de onderzoeksperiode van 1947 tot 1991. Slechts vier hemochromatosepatiënten overleden als direct gevolg van diabetes mellitus; twee van hen overleden aan een *keto-acidotisch coma*, één overleed aan *hypoglycaemie* die opgewekt was door onjuiste insulinetoediening, en één overleed aan *nierfalen*, wat veroorzaakt was door diabetische nefropathie. Ondanks het feit dat het aantal patiënten dat overleden is als direct gevolg van diabetes mellitus klein is, hebben patiënten met hemochromatose een 14 keer zo groot risico om te overlijden aan hemochromatose, als patiënten in een sekse- en leeftijd gerelateerde groep uit de gezonde populatie. Bovendien kunnen andere doodsoorzaken indirecte verboden worden met de begeleidende diabetes,

zelfs insulineafhankelijke diabetes hadden ontwikkeld (tabel 25.6). Dus de ernst van het ijzeroverschot lijkt de mate van verandering in de glucosetofwisseling te reflecteren.

## Diabetes mellitus en de levensverwachting bij hemochromatose

In een retrospectief onderzoek werden de overleving en de doodsoorzaken van 251 patiënten met hemochromatose, bij wie de diagnose tussen 1947 en 1991 gesteld was, geanalyseerd. De gemiddelde follow-up duurde 10,5 ± 5,5 jaar (gemiddelde ± standaarddeviatie). Na 5 jaar was nog 93% van de patiënten in leven, na 10 jaar nog 77%, na 15 jaar nog 62% en na 20 jaar nog 55%. De overleving was significant minder bij patiënten die diabetes mellitus hadden aan het begin van het onderzoek, vergeleken met patiënten die geen diabetes





zoals een hartinfarct, een buikvliesontsteking die veroorzaakt wordt door een ontsteking van de endeldarm of door een ontsteking van een uitstulping van de darm, en een verstoorde wondheling na een trauma.

Recent hebben onderzoekers de verkorte levensverwachting bij hemochromatosepatiënten met diabetes mellitus voornamelijk toegeschreven aan de complicaties van de enorme ijzerstapeling in de lever en het hart en niet per se aan de complicaties van diabetes. In ons recente cohort-onderzoek, was diabetes echter een onafhankelijke risicofactor in de multivariabele analyse. Dat diabetes geen belangrijke risicofactor was in een Canadees onderzoek zou veroorzaakt kunnen zijn door de lage prevalentie van diabetes (slechts 21,1%) bij de proefpersonen.

## Conclusie

Diabetes mellitus wordt bij hemochromatose waarschijnlijk veroorzaakt door ijzerstapeling in de alveesklier en de lever, wat leidt tot schade aan deze organen.

De ijzerstapeling in de lever is voornamelijk verantwoordelijk voor hyperinsulinaemie en de insulineresistentie in de vroege stadia van de ijzerophoping. In gevorderde stadia, wordt de verstoorde insulineafgifte veroorzaakt door selectieve ophoping van het teveel aan ijzer in de  $\beta$ -cellen

van de alveesklier, die hierdoor onherstelbaar worden beschadigd. Op dit moment is er geen overtuigend bewijs dat diabetes bij patiënten met hemochromatose, naast het erfelijke defect dat tot ijzerophoping leidt, ook veroorzaakt wordt door een afwijking in de genen. •

## Begrippen

**Anemie:** bloedarmoede

**Arginine:** een van de essentiële bouwstoffen van het lichaam.

**$\beta$ -cellen:** Zitten in de eilandjes van Langerhans in de alveesklier en produceren het hormoon insuline.

**C-peptide:** een bepaald eiwit dat gebruikt wordt als een maat voor de insulineconcentratie die door het lichaam zelf wordt aangemaakt.

**Chronische hemolytische bloedarmoede:** bloedarmoede die ontstaat door langdurige afbraak van rode bloedcellen.

**Complicatie:** een nieuwe ziekte, of negatief gevolg, die zich bij een bestaande aandoening ontwikkelt.

**Diabetes mellitus:** suikerziekte. Er zijn twee typen: type 1, dit wordt ook wel insulineafhankelijke diabetes genoemd en type 2, dit is de insuline-onafhankelijke diabetes.

**Diagnose:** vaststellen van de aard van een ziekte door geneeskundig onderzoek.

**Glucagon:** wordt geproduceerd door de  $\alpha$ -cellen in de eilandjes van Langerhans in de alveesklier. Glucagon kan het glucosegehalte in het bloed verhogen doordat het opgesplitst kan worden in glucose.

**Glucosemetabolisme:** de stofwisseling van glucose (suiker)

**Glucosetolerantie:** het verdragen van de inname van glucose. Als de glucosetolerantie verstoord is, kan het lichaam niet goed reageren op de inname van glucose en zal het glucosegehalte in het bloed stijgen.

**Hemochromatose:** ijzerstapelingsziekte; in verschillende organen ontstaan ijzerdepots, doordat er een abnormaal verhoogde opname van ijzer is.

**Histologie:** de leer van weefsel. Hoe zien weefsels er onder de microscoop uit.

**Homozygote:** met gelijke erfelijke eigenschappen.

In het geval van thalassemie heeft iemand van beide ouders een gen voor thalassemie gekregen.

**Hyperglycaemie:** een sterk verhoogd glucosegehalte in het bloed

**Hypoglycaemie:** een sterk verlaagd glucosegehalte in het bloed

**Hyperinsulinaemie:** overmatige productie van het hormoon insuline. vaak leidt dit tot een verminderd glucosegehalte. Bij deze patiënten was het glucosegehalte echter normaal, en daarom was er sprake van gedeeltelijke insulineresistentie.

**Immunoreactieve cellen:** cellen met een afweermechanisme tegen het binnendringen van lichaamsvreemde stoffen

**Incidentie:** Het aantal nieuwe gevallen van een ziekte in een bepaalde populatie in een bepaald tijdsbestek.

**Insulineresistentie:** verminderde gevoeligheid voor insuline

**Keto-acidose:** een toename van de zuurgraad van het bloed dat gepaard gaat met ketolichaampjes in het bloed en uitdroging, bij diabetes mellitus wordt het veroorzaakt door een tekort aan insuline

**Kransslagaders:** slagaders die het hart van bloed (met zuurstof) voorzien, zodat het kan blijven functioneren.

**Leverbiopsie:** Onderzoek van kleine stukjes weefsel van de lever. De stukjes weefsel zijn bijvoorbeeld verkregen doordat ze zijn opgezogen (met behulp van een naald).

**Levercirrose:** schrompeling van de lever. Dit begint met de nieuwvorming van bindweefsel dat later gaat verschrompelen.

**Macrovasculair:** met betrekking tot de grote bloedvaten

**Microvasculair:** met betrekking tot de kleine bloedvaten

**Mobiliseerbaar ijzer:** ijzer dat uit het lichaam weg te halen is, en dus niet verankerd zit in belangrijke onderdelen van het lichaam.

**Morfologie:** De wetenschap omtrent de vorm en bouw van organismen

**Nefropathie:** ziekte van de nieren

**Neuropathie:** ziekte van de zenuwen

**Nierfalen:** het niet goed functioneren van (één van) de nieren

**Pathofysiologie:** kennis en studie van de fysiologie van het zieke orgaan

**Plasma:** bloed zonder bloedcellen

**Polypeptide:** een eiwit dat is samengesteld uit een aantal onderdelen.

**Prevalentie:** Het aantal gevallen van een ziekte dat in een omschreven populatie en een omschreven periode voorkomt.

**Primair:** als eerste ontstaan

**Retinopathie:** ziekte van het netvlies (in het oog)

**Secundair:** ontstaan als gevolg van iets anders

**Thalassemie:** Middellandse zee ziekte, zeldzame vorm van bloedarmoede die veroorzaakt wordt door de afbraak van bloedcellen. Dit gaat gepaard met een afwijkende vorm van de rode bloedcellen.

**WHO:** World Health Organisation

# Hemochromatose *samengevat*

**Het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde heeft twee artikelen gepubliceerd over hemochromatose. De nadruk wordt gelegd op het onderzoek. Beide beschouwingen stonden in het nummer van 19 mei 2007.**

De auteurs J.P.H. Bergmans, co-assistent klinische chemie; E.H.J.M. Kemna, onderzoeker klinische chemie; dr. M.C.H. Janssen, internist; E.M.G. Jacobs, internist; prof. dr. A.F.H. Stalenhoef, internist; prof. dr. J.J.M. Marx, internist en dr. D.W. Swinkels, arts klinische chemie en klinisch chemicus werken mee aan het artikel onder de kop: *Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine*.

In dit artikel wordt de vooruitgang op het gebied van moleculair onderzoek van ijzerstapeling samengevat. Door deze ontwikkelingen kan de diagnostiek van defecten in de ijzerregulatie in de toekomst verbeteren.

Sinds de ontdekking van het HFE-gen van hereditaire hemochromatose in 1996 zijn diverse nieuwe gendefecten geïdentificeerd, waarmee oorzaak en verschillen in klinische expressie van deze aandoening ten dele verklaard kunnen worden.

Tot nu toe zijn 5 hoofdvormen van hereditaire hemochromatose bekend. Alle genen die een rol spelen bij hereditaire hemochromatose coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij metabole routes gecentreerd rondom de synthese van hepcidine in de lever.

Hepcidine is een klein eiwit dat de activiteit van het ijzerexporterende eiwit ferroportine in de basolaterale membraan (dunne, vlakke structuur) van duodenale cellen (cellen die ijzer uit het voedsel resorberen) en de celmembraan

van macrofagen reguleert en daarmee de plasma-ijzerconcentratie beïnvloedt.

De plasmahepcidineconcentratie is verhoogd bij een grote ijzer-voorraad in het lichaam en bij inflammatoire stimuli en is verlaagd bij toegenomen erythropoëse (aanmaak van rode bloedcellen), hypoxie (zuurstoftekort) en de meeste vormen van hereditaire hemochromatose.

Het is gewenst om hereditaire hemochromatose te diagnosticeren voordat zich irreversibele weefselschade heeft ontwikkeld, terwijl een voortschrijdende ijzerstapeling onderscheiden moet worden van toenemend prevalentie aandoeningen met een verhoogde serumferritineconcentratie zoals het metabool syndroom.

De auteurs komen in het artikel tot de conclusie dat de ontdekking in de laatste jaren van nieuwe genen binnen het ijzermetabolisme (ijzerstofwisseling), met name de identificatie van het ijzerregulerende eiwit hepcidine, het inzicht in de ijzerhomeostase sterk heeft vergroot. Hierdoor is het aantal diagnostische mogelijkheden van stoornissen in de ijzerstofwisseling toegenomen. Er kunnen nieuwe typen van hereditaire hemochromatose worden onderscheiden met andere oorzaken en een afwijkend beloop.

Bij een patiënt met biochemische aanwijzingen voor ijzerstapeling dient men eerst secundaire oorzaken als verklaring voor de verhoogde ijzerparameters uit te

sluiten alvorens moleculaire diagnostiek aan te vragen. Het meten van de hepcidineconcentratie in urine en serum zal mogelijk een plaats krijgen bij de diagnostiek van zowel ijzerstapeling als andere aandoeningen van de ijzerstofwisseling waaronder anemie (bloedar-moede) bij een chronische ziekte.

## **Infertiliteit**

Het tweede artikel verscheen onder de kop: *Zaadloos door ijzerstapeling: mannelijke infertiliteit bij hereditaire hemochromatose*. Auteurs zijn dr. M.J. ten Kate-Booij, gynaecoloog; dr. C. van Guldener, internist en dr. C.M. Cobbaert, klinisch chemicus.

Hereditaire of primaire hemochromatose is een ijzerstapelingsziekte die bij blanken frequent voorkomt. De klassieke vorm wordt gekenmerkt door een te grote ijzerresorptie uit de darm, waarbij het lichaam niet in staat is de overmaat aan ijzer te elimineren. In het artikel wordt de ziektegeschiedenis beschreven van een man die de polikliniek Voortplanting consulteerde wegens primaire subfertiliteit en verworven ejaculatiestoornissen. Deze bleken te berusten op een hypofysair hypogonadisme door ijzerstapeling (primaire hereditaire hemochromatose met orgaanschade). Nadat patiënt was behandeld voor de hemochromatose door middel van aderlatingen werd therapie met gonadotropinen ingesteld. Dit resulteerde in herstel van ejaculatie en spermatogenese.

Uit de literatuur blijkt dat bij een vroege diagnose van hereditaire hemochromatose, gevolgd door het instellen van therapie met aderlatingen, de functie van de hypofyse en seksuele stoornissen kunnen herstellen.

Beide artikelen zijn te lezen op de HVN website [www.hemochromatose.nl/artikelen/2007/](http://www.hemochromatose.nl/artikelen/2007/) •

## **Hereditaire hemochromatose: nieuwe genen, nieuwe ziekten en hepcidine**

# Hemochromatose en **suikerziekte**

**Het verband tussen hemochromatose en suikerziekte is bevestigd. Suikerziekte (diabetes mellitus) wordt bij hemochromatose waarschijnlijk veroorzaakt door ijzerstapeling in de alvleesklier en de lever. Dit leidt tot schade aan deze organen.**

Meer dan een eeuw geleden werd het verband tussen diabetes mellitus, levercirrose, ophopingen van pigment in de lever en een bronzen huidskleur bij hemochromatose voor het eerst aangetoond. Ofschoon deze relatie duidelijk bevestigd is bleef de oorzaak van dit verband tot voor kort onduidelijk. In de dit jaar verschenen landelijke richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose' wordt over suikerziekte opgemerkt: Diabetes mellitus lijkt niet vaker voor te komen bij patiënten met hemochromatose vergeleken met mensen die geen hemochromatose hebben. De richtlijn is te lezen op [www.hemochromatose.nl/richtlijn](http://www.hemochromatose.nl/richtlijn).

In dit nummer is een medisch wetenschappelijk artikel opgenomen, dat uitgebreid ingaat op de relatie tussen hemochromatose en suikerziekte. Ter verduidelijking hiervan volgt een uiteenzetting van de Diabetesvereniging Nederland over suikerziekte.

Diabetes is een chronische ziekte. Dat wil zeggen dat diabetes niet te genezen is. Door goed voor zichzelf te zorgen verkleint de patiënt de kans op lichamelijke complicaties.

Diabetes betekent dat er teveel suiker in het bloed zit. Dit suiker heet bloedglucose of bloedsuiker. Het lichaam maakt insuline. Insuline regelt de hoeveelheid bloedglucose. Bij de patiënt reageert het lichaam niet goed op de insuline of het lichaam maakt geen of te weinig insuline aan. Het gevolg is dat de bloedglucose te hoog is. De klachten zijn dorst, vaak moeten plassen, afvallen enz.

## Gezond eten

Door gezond te eten kan de patiënt de hoogte van bloedglucose beïnvloeden. Gezond eten betekent onder meer: regelmatig eten, niet teveel tegelijk.

Door lichaamsbeweging kan de patiënt de bloedglucose verlagen. Beweging zorgt er namelijk voor dat de insuline in het lichaam beter werkt. Daarom is het belangrijk dagelijks minstens een half uur aan lichaamsbeweging te doen. Dat kan zijn sporten, maar ook stofzuigen, wandelen, fietsen, tuinieren e.d.

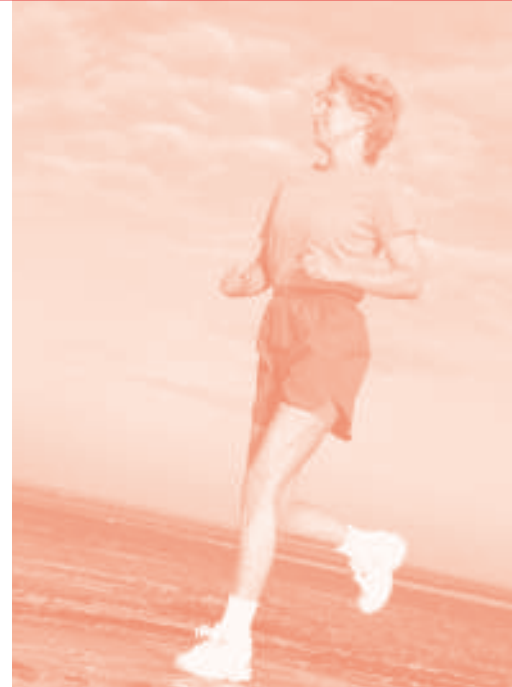
Niet bij iedereen helpen gezond eten en lichaamsbeweging voldoende. De patiënt krijgt dan tabletten die zij/hij elke dag moet slikken of insuline die zij/hij zelf moet inspuiten. Tabletten en insuline samen zijn ook mogelijk. Door de tabletten en de insuline daalt de bloedglucose.

## Problemen

Als de bloedglucose niet goed is, kunnen mensen met diabetes een hypo of een hyper krijgen. Als de bloedglucose te vaak te hoog is, kunnen lichamelijke complicaties optreden zoals problemen met ogen en voeten, hartklachten of seksuele problemen. De complicaties kunnen ernstig worden. Daarom is het heel belangrijk om een goed evenwicht te vinden tussen gezond eten, voldoende bewegen en de medicatie.

## Soorten diabetes

Er zijn verschillende soorten diabetes: diabetes type 1, diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes. Zwangerschapsdiabetes is tijdelijk en gaat na de zwangerschap meestal weer over. Wel hebben deze vrouwen een verhoogde kans om op latere leeftijd diabetes type 2 te krijgen. Diabetes type 1 kan voorkomen op alle leeftijden, maar ontstaat meestal op jonge leeftijd.



Het is een auto-immuun ziekte waarbij de insuline producerende cellen door het eigen lichaam vernietigd worden. Hierdoor maakt het lichaam helemaal geen insuline meer aan met als gevolg dat de glucose werkloos in het lichaam blijft rondzweven. Hierdoor wordt de bloedglucosewaarde veel te hoog.

Bij diabetes type 2 (ouderdomsdiabetes) zijn de lichaamscellen minder gevoelig voor insuline of wordt er te weinig insuline aangemaakt. Hierdoor blijft er teveel glucose in het bloed rondzweven en ontvangen de lichaamscellen te weinig brandstof. Type 2 komt ook voor op alle leeftijden maar vooral bij ouderen en bij mensen met overgewicht. Van alle volwassenen in Europa heeft 90 procent type 2. In Nederland zijn dat ongeveer 500.000 mensen. Erfelijke factoren spelen een belangrijke rol. Wanneer een van de ouders type 2 heeft, dan is er een kans van één op ongeveer drie dat de kinderen diabetes ontwikkelen. •

## HVN nodigt vrijwilligers uit

Het bestuur van de Hemochromatose Vereniging Nederland nodigt op zaterdag 20 oktober allen, die zich als vrijwilliger inzetten voor onze patiëntenvereniging, uit voor een informatiemiddag. Doel van de bijeenkomst, die in Utrecht zal worden gehouden, is verbetering van de onderlinge contacten, informatieuitwisseling en waar nodig verduidelijking van de taakinvulling van vrijwilligers.

De sessie begint om 12.30 uur met een lunch. Vervolgens zullen bestuursvoorzitter Cok Dijkers, bestuurslid Philip de Sterke en bestuurslid Hans Louwrier inleidingen houden.

De heer Dijkers zal een algemene presentatie geven over de HVN. De heer De Sterke, die als bestuurslid het lotgenotencontact behartigt, zal onder meer een toelichting geven op de landelijke richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van hereditaire hemochromatose'. Als penningmeester zal de heer Louwrier enkele financiële zaken behandelen.

De vrijwilligers worden opgeroepen om ideeën, vragen voor de bijeenkomst vooraf in te dienen bij Philip de Sterke. •

## Hemochromatose vergadering in Londen

De European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis (EFAPH) – Europese Federatie van Verenigingen voor Patiënten met Hemochromatose – hield op zondag 16 september haar jaarlijkse vergadering in Londen. Namens het HVN bestuur woonde Philip de Sterke de bijeenkomst bij. De Federatie werd eind 2005 opgericht en heeft als doel het bevorderen van Europese samenwerking op het gebied van onderzoek, diagnose en behandeling van mensen met ijzerstapelingsziekte. Voorafgaand aan deze vergadering organiseerde de European Iron Club een driedaagse bijeenkomst van 13 tot en met 15 september, die

eveneens in Londen plaatsvond. Deze vergadering was bestemd voor professionals, die zich bezighouden met medisch-wetenschappelijk onderzoek naar aandoeningen die veroorzaakt worden door onder meer hemochromatose, ijzertekort, sikkelcelziekte.

Een van de sprekers was prof. dr. J.J.M. Marx, internist, tevens medisch adviseur van de HVN. In nummer 4 van IJzerwijzer zal nader aandacht worden besteed aan deze bijeenkomsten. •

## Goed initiatief voor het aderen

De Hemochromatose Vereniging Nederland is, in samenwerking met enkele artsen en verpleegkundigen, begonnen met het ontwikkelen van een landelijk protocol voor de behandeling van primaire hemochromatose met behulp van aderenlatingen. Philip de Sterke, bestuurslid van de HVN, heeft daartoe het initiatief genomen.

De bedoeling is om, gelet op de verschillen die er bestaan tussen de ziekenhuizen onderling in de wijze waarop het aderen wordt uitgevoerd, een zo uniform mogelijke werkwijze te ontwikkelen die zowel voor de verpleegkundigen als voor de patiënten zo min mogelijk belastend is en de kans op complicaties verkleint. Ook wordt ernaar gestreefd om in ieder ziekenhuis een alternatief systeem beschikbaar te hebben waarbij met dunnere naalden aderenlatingen kunnen plaatsvinden. In een brief aan zo'n 150 ziekenhuizen wordt gevraagd om het aldaar gebruikte protocol voor aderenlatingen op te sturen. Verder wordt gevraagd, dat indien men dit wenst aan te geven, zij commentaar geven op het concept protocol zodra dit klaar is.

De reacties die vanuit de ziekenhuizen worden ontvangen zijn bemoedigend te noemen. Ondertussen heeft al een tiental ziekenhuizen het eigen protocol opgestuurd. De bedoeling is het protocol in de loop van 2008 verder te ontwikkelen en in samenspraak met artsen en verpleegkundigen te laten vaststellen. •

## Colofon

### Redactie

Thea Bonink, Cok Dijkers,  
Huib Oostenbrink (eindredactie)

### Redactieadres

Zwanenburgplantsoen 29  
2012 GS Haarlem  
ijzerwijzer@hemochromatose.nl

### Kopijstop nummer 4

12 november 2007

### Bestuur Hemochromatose

### Vereniging Nederland (HVN)

C.J. Dijkers, voorzitter

06 250 686 63

cj.dijkers@hemochromatose.nl

H. Louwrier, penningmeester

hlouwrier@kpnplanet.nl

P.H.L. de Sterke, bestuurslid

pdesterke@hemochromatose.nl

### Secretariaat

Postbus 252

2260 AG Leidschendam

info@hemochromatose.nl

www.hemochromatose.nl

### Patiëntcontact en informatie

Ineke Andeweg 010 458 4930

Jan Cox 0475 462 711

Frans Heylen (België) +32 (0)3 480 9681

Wil Keller 0347 372 488

Wilma Meerleveld 020 636 6693

Ria en Marius Straver 013 533 1503

Philip de Sterke

pdesterke@hemochromatose.nl

### Regiocoördinatoren

Frans Heylen (België) +32 (0)3 480 9681

Ineke Zonneveld-Koster

(Groningen, Friesland, Drente,

Overijssel, Gelderland) 0591 313 499

### Medische adviseurs

Dr. C.Th.B.M. van Deursen

Drs. E.M.G. Jacobs

Dr. H.G. Kreeftenberg

Prof. dr. J.J.M. Marx

Dr. D.W. Swinkels

### Fotografie

John Foxx Images

### Illustraties

Getty Images

### Vormgeving

Fickinger Ontwerpers bNO

's-Hertogenbosch

### Drukwerk

Van de Garde/Jémé, Eindhoven

