

- ² Preece PE, Hughes LE, Baum M, Bolton PM, Gravelle IH. The significance of mastalgia as a symptom of breast cancer. *Clin Oncol* 1977; 3: 124.
- ³ Takeda T, Suzuki M, Sato Y, Hase T. Cytologic studies of nipple discharge. *Acta Cytol (Baltimore)* 1980; 24: 35-6.
- ⁴ Peterson Jr FK. Galactorrhea. *JAMA* 1979; 241: 624.
- ⁵ Urban JA, Egeli RA. Non-lactational nipple discharge. *Ca-A Cancer Clinicians* 1978; 28: 130-40.
- ⁶ Murad TM, Contesso G, Mouriessse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg* 1982; 195: 259-64.
- ⁷ Cardona G, Clatto S. Criteria of clinical and radiological diagnosis in non-puerperal acute phlogistic-like processes of the breast; considerations on 97 consecutive cases. *Tumori* 1981; 67: 31-4.
- ⁸ Forrest APM, Kirkpatrick JR, Roberts MM. Needle aspiration of breast cysts. *Br Med J* 1975; 3: 30-1.
- ⁹ Barnes WC. Management of cystic disease of the breast. *Am J Surg* 1975; 129: 324-5.

- ¹⁰ Takeda T, Suzuki M, Sato Y, Hase T, Yamada S. Aspiration cytology of breast cysts. *Acta Cytol (Baltimore)*; 24: 27-8.
- ¹¹ Kier LC, Hickey RC, Keettel WC, Womack NA. Endocrine relationships in benign lesions of the breast. *Ann Surg* 1951; 135: 782-90.
- ¹² Kreuzer G. Aspiration biopsy cytology in proliferating benign mammary dysplasia. *Acta Cytol (Baltimore)* 1978; 22: 128-32.
- ¹³ Kern WH, Clark RW. Retrogression of fibroadenomas of the breast. *Am J Surg* 1973; 126: 59-62.
- ¹⁴ Hahn P, Hallberg O, Schnürer LB. Combination of clinical examination, mammography and aspiration cytology in the diagnosis of carcinoma of the breast (179 cases). *Strahlentherapie* 1980; 156: 475-9.
- ¹⁵ Devitt JE. Clinical benign disorders of the breast and carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol Obstet* 1981; 152: 437-40.
- ¹⁶ Golinger RC. Hormones and the pathophysiology of fibrocystic mastopathy. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146: 273-85.

April 1983

CAPITA SELECTA

Hoe moeten medische tijdschriften worden gelezen? III. Het beoordelen van het klinische beloop en de prognose van een ziekte

DR. PETER X. TUGWELL

Dit is de derde aflevering in onze reeks artikelen, gewijd aan een efficiënte en tevens doeltreffende benadering van het lezen van artikelen in medische tijdschriften.*

Deze aflevering houdt zich bezig met de vraag hoe artikelen over het klinische beloop en de prognose van een ziekte gelezen moeten worden om er een beter inzicht in te krijgen. Zoals eerder is besproken, zijn er voor het lezen van artikelen om te beginnen vier algemene richtlijnen nl. het beoordelen van de titel, de auteurs, de samenvatting en de locatie van het onderzoek (zie de figuur in artikel I van deze reeks*). Hierna vertakken deze richtlijnen zich afhankelijk van de bedoeling van de lezer.

ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Een anderszins gezonde 32-jarige ingenieur heeft een niersteenkolk en verliest de niersteen met zijn urine. Zijn

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University Health Sciences Centre, Hamilton, Ontario, Canada.

De artikelen in deze reeks werden in samenwerking met de auteurs en met toestemming van de *Canadian Medical Association Journal*, waarin zij in 1981 verschenen, vertaald en bewerkt door dr. H.R. Büller (thans: onderafdeling Hemostase/Thrombose, Wilhelmina Gasthuis, Amsterdam).

*Het eerste artikel in deze reeks verscheen in dit tijdschrift op bl. 2286 en het tweede op bl. 2331. Dit derde artikel verscheen oorspronkelijk in de rubriek Clinical Epidemiology Rounds onder de titel „How to read clinical journals: III. To learn the clinical course and prognosis of disease” in de *Canadian Medical Association Journal* 1981; 124: 869-72.

anamnese, lichamelijk onderzoek, routinematig urine-onderzoek en serumcalciumspiegel zijn normaal en u vraagt zich af of de kans op herhaling groot genoeg is om een uitgebreid onderzoek naar de oorzaak van de niersteen noodzakelijk te maken.

Een stevig gebouwd 12-jarig meisje wordt verwezen door de schoolarts, die een scoliose van 10° ontdekte bij een routine-onderzoek. U bevestigt deze constatering. De patiënte en haar ouders zijn bezorgd dat ze invalide zal worden.

Een 37-jarige accountant heeft al twintig jaar lang colitis ulcerosa die goed onder controle is. Hoewel de colitis beperkt is tot het colon descendens heeft een collega voorgesteld om profylactisch een colectomie te verrichten om de kans op kanker van colon of rectum te vermijden.

BESCHOUWING

Bij al deze patiënten gaat het om de beoordeling van het vermoedelijke beloop van hun ziekte. Zal de niersteenkolk zich herhalen of is het een voorteken van een ernstige ziekte die onmiddellijk diagnostiek verlangt? Zal de 10° scoliose zich ontwikkelen tot een werkelijke lichamelijke afwijking? Hebben patiënten met linkszijdige colitis een grotere kans op het ontstaan van kanker van colon of rectum? Deze overwegingen staan in het middelpunt bij het beslissen of interventie geïndiceerd is bij deze patiënten en bij het geven van een weloverwogen advies aan de patiënt en zijn familie.

Elk van de drie patiënten maakt het natuurlijke beloop van zijn ziekte door, dat wil zeggen, de duur van de interactie tussen de afzonderlijke causale factoren en de omgeving die begint met de biologische aanvang van de ziekte en eindigt met herstel, dood of

een andere lichamelijke, sociale of emotionele toestand. Van speciaal belang voor artsen is dát gedeelte van het natuurlijke beloop dat begint met de eerste onmiskenbare symptomen van de ziekte; dit gedeelte wordt *klinisch beloop* genoemd. Tevens wordt juist vaak van ons verlangd dat wij een oordeel geven over de prognose: de kans dat één van de uiteindelijke gevolgen van de ziekte zich voordoet tijdens het klinische beloop van de ziekte.

We krijgen inzicht in het beloop en de prognose van een ziekte door er zelf over te lezen of door iemand erover te vragen die op de hoogte is van de desbetreffende literatuur. Kunnen we die literatuur echter zo maar accepteren? De gepubliceerde frequentie van recidieven van niersteenkoliëken varieert van 40%¹ (in welk geval we een uitvoerig onderzoek na een eerste aanval kunnen uitstellen) tot bijna 100%² (hetgeen de indruk vestigt dat we er maar beter wel direct mee kunnen beginnen). Zo ook variëren de meldingen van de frequentie van spontaan herstel van scoliose een factor zeven³, terwijl de kans op maligne ontaarding bij patiënten met colitis ulcerosa in de publikaties varieert van 3%⁴ tot bijna 10%⁵. Hoe moeten wij de medische tijdschriften die zoveel tegenstrijdigheden bevatten, op een zinvolle manier gebruiken bij beslissingen over het klinische beloop en de prognose van een ziekte?

Nu is het zo dat veel tegenstrijdigheden in deze artikelen het gevolg zijn van de verschillende manieren (waarvan vele verkeerd) waarop de auteurs patiënten selecteren en volgen. Niettemin zijn de eisen voor een juiste bestudering van beloop en prognose tamelijk voor de hand liggend en verlangen een zeker „gezond verstand”, waar we al eerder in deze reeks een beroep op hebben gedaan. Deze eisen kunnen worden samengevat in een aantal richtlijnen voor de lezers, die snel zijn toe te passen op gepubliceerde artikelen.⁶

ZES RICHTLIJNEN VOOR HET LEZEN VAN ARTIKELEN OVER HET BELOOP EN DE PROGNOSE VAN EEN ZIEKTE

De zes nu volgende richtlijnen kunnen in de vorm van vragen worden gesteld (tabel). Omdat zij vooral betrekking hebben op de wijze waarop het onderzoek is uitgevoerd, moeten zij worden toegepast op de paragraaf over patiënten en methoden van het artikel.

1. Is er een „begincohort” verzameld?

De patiënten moeten op een vroeg en min of meer gelijk moment (het „begin”) in het beloop van hun ziekte worden geïdentificeerd (bijvoorbeeld wanneer zich voor het eerst duidelijke symptomen voordoen of wanneer de patiënten hun eerste gerichte behandeling krijgen), zodat degenen die sterven alsook degenen die geheel herstellen samen bestudeerd worden met degenen bij wie de ziekte blijft bestaan. Veel onderzoeken over prognose worden retrospectief gedaan. Er zijn bijvoorbeeld onderzoeken over de

kans op recidief van nierstenen, waarbij aan patiënten die *thans* symptomen hebben wordt gevraagd of zij al *eerder* nierstenen hebben gehad, zodat op die manier wordt voorbijgegaan aan het feit dat patiënten met recidiverende nierstenen meer dan één kans hebben, terwijl patiënten met één enkele aanval slechts één kans hebben om opgenomen te worden in dergelijke onderzoeken. Het is dus niet verbazingwekkend dat de gevonden recidiefkansen in de gepubliceerde onderzoeken aanmerkelijk verschillen! Op dezelfde wijze was in een recent onderzoek over de kans op kanker bij patiënten met colitis ulcerosa de aanleiding om enkele patiënten in het onderzoek op te nemen, het feit dat ze kanker hadden.⁵ Het is duidelijk dat deze patiënten niet gevolgd waren vanaf het eerste begin van hun colitis ulcerosa. Omdat patiënten die geen kanker kregen niet dezelfde kans hadden om opgenomen te worden in het onderzoek, werd een te hoge kans op kanker bij patiënten met colitis ulcerosa gevonden.⁶

Het ontbreken van een begincohort bij een onderzoek over het beloop en de prognose van een ziekte heeft een onvoorspelbare invloed op de resultaten. Voor de ziektegeschiedenissen die besproken zijn aan het begin van deze aflevering betekent dit dat de prognose er somberder uitziet dan hij in werkelijkheid is. De tegenovergestelde vergissing kan echter ook worden gemaakt: gesteld dat wij meer te weten willen komen over de prognose van patiënten met een hartinfarct, en we bestuderen daarvoor een artikel over een groep van dergelijke patiënten die verzameld zijn in een hartbewakingsafdeling. Een groot probleem bij een dergelijk onderzoek is dat patiënten met een hartinfarct die overlijden vóórdat zij de afdeling hartbewaking bereiken, niet meegeteld worden, hoewel zij toch voor meer dan de helft het aantal sterfgevallen in het eerste jaar na een hartinfarct bepalen. Het gevolg van een dergelijk onderzoek is een schijnbaar gunstige prognose.

Met andere woorden: het is in onderzoeken over prognose een zeer ernstige tekortkoming indien achterwege is gelaten om op juiste wijze een groep patiënten te verzamelen die in een vroeg en min of meer gelijktijdig stadium van hun ziekte zijn (de begincohort). Door toepassing van deze richtlijnen kan het lezen van medische literatuur efficiënter worden: indien de auteurs geen begincohort hebben verzameld, leg het artikel dan terzijde.

RICHTLIJNEN VOOR HET LEZEN VAN ARTIKELEN OVER HET BELOOP EN DE PROGNOSE VAN EEN ZIEKTE

1. Is er een „begincohort” verzameld?
2. Is beschreven hoe de patiënten werden verwezen?
3. Zijn alle patiënten uit de begincohort gevolgd?
4. Zijn objectieve criteria voor het meten van het eindresultaat vastgesteld en toegepast?
5. Geschiedde het meten van de uitkomsten „blind”?
6. Werden er correcties toegepast voor andere prognostische factoren?

2. Is beschreven hoe de patiënten werden verwezen?

De wijze waarop patiënten zijn geselecteerd voor het onderzoek dient te worden beschreven. Het moet voor de lezer mogelijk zijn te weten te komen of de resultaten van toepassing zijn op de patiënten in zijn eigen praktijk. Kwamen zij van huisartsen? Werd in alle ziekenhuizen van een bepaalde streek gezocht naar eventuele patiënten voor het onderzoek? Werden de patiënten verzameld in een gespecialiseerde kliniek, waar vooral de ernstig zieke, de rijke of de zonderlinge patiënten zich bevinden? Het is vaak de wijze van verzamelen van patiënten waardoor een onderzoek over het beloop en de prognose van een ziekte strandt, omdat vier soorten van bias daarop van invloed kunnen zijn.^{6 7}

Daar de reputatie van een belangrijk klinisch centrum gedeeltelijk te danken is aan zijn bijzondere deskundigheid op het gebied van een bepaald specialisme, zullen het waarschijnlijk de verwezen „probleempatiënten” zijn die voordeel hebben van deze deskundigheid (*de centripetale bias*), en de daar werkende deskundigen zullen deze patiënten liever opnemen en blijven controleren dan andere, minder veeleisende of minder interessante patiënten (*de populariteitsbias*).

Wat er ook gebeurt, de selectie die optreedt bij iedere verdere doorverwijzing, kan leiden tot het ontstaan van een groep patiënten in de „derdelijns”-centra die sterk verschilt met de patiënten in een algemene praktijk (*de verwijzingsfilterbias*).

Ten slotte hebben we te maken met het feit dat de patiënten in het onderzoek op grond van hun geografische en financiële situatie verschillen in hun mogelijkheden om gebruik te maken van medische technologie. Indien deze mate van toegankelijkheid gekoppeld is aan de kans op een slechte uitkomst (zoals bijvoorbeeld zou kunnen wanneer patiënten met hoofdpijn door hersentumoren een makkelijkere toegang tot computertomografie hebben dan patiënten met goedaardige oorzaken voor hun hoofdpijn), dan zal de daaruit voortvloeiende *diagnostische toegankelijkheidsbias* de conclusie van het onderzoek danig beïnvloeden.

Deze vier soorten bias die kunnen voorkomen bij het verzamelen van de cohort, kunnen zowel het tijdstip als de waarde van belangrijke prognostische uitkomsten verstoren. Ondanks dit ernstige nadeel geven onderzoeken met begincohorten in derdelijnscentra nuttige informatie aan artsen die in soortgelijke klinieken werken. Bovendien kunnen onderzoeken in derdelijnscentra eventueel belangrijke informatie geven over subgroepen met verschillende prognosen zolang de bovengenoemde soorten van bias elk van de subgroepen in gelijke mate beïnvloeden. Deze gelijkheid is echter moeilijk aan te tonen en het is riskant om ze zonder meer aan te nemen.

De vier besproken soorten van bias zijn grotendeels verantwoordelijk voor de chaos die de meeste beschouwingen over het beloop en de prognose van een ziekte kenmerken en ze zijn moeilijk te vermij-

den. Bij gebrek aan het type onderzoek zoals de „Framingham study”, waarbij een grote groep mensen is verzameld en gedurende tientallen jaren nauwlettend gevolgd wordt, is de benadering waar we naar moeten streven die waarbij systematisch iedere beschikbare patiënt wordt verzameld uit *alle* echelons in een bepaald gebied. Deze patiënten kunnen worden gevonden door het zorgvuldig doorwerken van medische archieven of beter nog, door voortdurende registratie van nieuwe patiënten. Kortom, inzicht in de manier waarop de patiënten zijn verzameld voor het onderzoek samen met informatie over leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte en andere aanwezige aandoeningen, zullen de lezer in staat stellen te beslissen of zij voldoende vergelijkbaar zijn met de eigen patiënten om de resultaten van hun lange-termijnonderzoek in de eigen praktijk toe te kunnen passen.

3. Zijn alle patiënten uit de begincohort gevolgd?

Aan het eind van de onderzoeksperiode moeten alle patiënten uit de begincohort worden verantwoord bij de analyse van het onderzoek. Van allen moet dan de gezondheidstoestand bekend zijn. Patiënten verlaten een onderzoek niet om onbelangrijke redenen, maar omdat zij een behandeling weigeren, herstellen, overlijden, emigreren of gewoon geen zin meer hebben in de controle-onderzoeken. Al deze redenen kunnen samenhangen met belangrijke prognostische factoren. Indien de lezer de resultaten van het artikel wil gebruiken om te oordelen over de prognose van de ziekte bij zijn eigen patiënten, moet hij weten hoe het *alle* patiënten van de begincohort verging.

Natuurlijk is het onmogelijk voor de onderzoekers perfectie te bereiken, doordat vaak een klein aantal van de patiënten uit de begincohort onvermijdelijk verloren gaat voor verdere beoordeling. Maar toch zijn er enige vuistregels die kunnen worden toegepast. Indien aan het einde van het onderzoek het verlies meer dan 10% van de begincohort bedraagt, is er reden tot bezorgdheid. Als het verlies meer dan 20% bedraagt, zijn de resultaten van het onderzoek waarschijnlijk niet eens de moeite van het lezen waard. Zodoende kan de lezer met behulp van de volgende regels de efficiëntie bij het lezen verhogen: als minder dan 80% van het aantal patiënten van de begincohort wordt verantwoord in een onderzoek over klinisch beloop en prognose, leg het artikel dan terzijde.

4. Zijn objectieve criteria voor het meten van het eindresultaat vastgesteld en toegepast?

In een artikel over de prognose van een ziekte moeten de resultaten in expliciete en objectieve bewoordingen worden uiteengezet zodat de lezer in staat is ze te gebruiken in de eigen praktijk. Stel dat u een artikel over de prognose van patiënten met „transient ischaemic attack” (TIA) leest. Wanneer het artikel de kans op een „beroerte” na TIA's beschrijft zonder de objectieve criteria van een beroerte expliciet te bespreken, staat u voor een

dilemma. Veroorzaken de beroertes ernstige ontregelingen van sensibeleit of motoriek zodat deze patiënten hulp nodig hebben bij aankleden, eten en wassen? Of is het merendeel van de beroertes van voorbijgaande aard of gaan zij slechts gepaard met geringe veranderingen in sensibeleit of in diepe of oppervlakkige reflexen? De implicaties van deze verschillende definities voor het raad geven aan patiënten of het starten van een behandeling zijn vérstrekkend.

Een artikel moet niet alleen expliciete en objectieve criteria voor het meten van de uitkomst beschrijven maar ook waarschijnlijk maken dat deze criteria consequent werden toegepast. Het is bekend dat zelfs ervaren artsen onderling van mening kunnen verschillen over de belangrijkste symptomen van een ziekte,⁸ zodat wat voor de ene arts een beroerte is, voor de andere slechts een variant van normaal is; op deze manier wordt de prognose van een patiënt niet bepaald door de natuur maar door de mening van de arts die toevallig het laatste onderzoek doet.

5. *Geschiedde het meten van de uitkomsten „blind”?*

Het onderzoek naar de gebeurtenissen die belangrijk zijn voor de prognose moet worden gedaan door artsen die „blind” zijn ten opzichte van de overige verschijnselen bij patiënten. Dit is essentieel voor het vermijden van twee andere bronnen van bias.^{6,7}

Ten eerste: de arts die weet dat bij de gegevens van een patiënt een prognostische factor is, die vermoedelijk belangrijk is, zal vaker of meer gedetailleerd zoeken naar een relevante uitkomst (*de diagnostische verdenkingsbias*).

Ten tweede: de mening van patholoog-anatomen en anderen die diagnostisch materiaal beoordelen, kan sterk worden beïnvloed door voorkennis over de klinische toestand van de patiënt (*de verwachtingsbias*). Om het risico van de verwachtingsbias te verkleinen, zien veel medische centra de noodzaak in, zelfs voor de dagelijkse praktijk, om bij aanvankelijke beschouwing diagnostische tests zoals ECG's en röntgenfoto's „blind” te beoordelen.⁹ De diagnostische verdenkingsbias kan vermeden worden door alle patiënten aan dezelfde diagnostische onderzoeken te onderwerpen, zo mogelijk met van te voren vastgestelde intervallen en in ieder geval aan het einde van het onderzoek.

Waar moet op gelet worden wanneer het sterven de maatstaf voor het onderzoek is? Vanzelfsprekend is het onbevooroordeeld („blind”) zijn geen eerste vereiste voor het beoordelen van een dergelijk „rigoureuze” uitkomst. Ofschoon het vermelden van de dood op zichzelf een duidelijke taak is (en dus niet blind hoeft te zijn) is het bepalen van de doodsoorzaak onderhevig aan zowel de diagnostische verdenkingsbias als aan de verwachtingsbias en behoort daarom blind te geschieden.

6. *Werden er correcties toegepast voor andere prognostische factoren?*

Stel dat u wilt weten of het aantal jaren dat uw

patiënt colitis ulcerosa heeft, een belangrijke factor is voor de kans op het ontwikkelen van kanker. Om een duidelijk antwoord te krijgen op deze vraag, zoudt u er zeker van willen zijn dat er geen invloed is van andere factoren die zowel de duur van de ziekte als de prognose kunnen beïnvloeden (zoals begin op jongere leeftijd, meer en verschillende behandelingen, enz.). Indien aan deze eis voorbij wordt gegaan, kan het gevolg zijn dat men een causale betekenis toeschrijft aan factoren die alleen maar „aanduidingen” zijn voor andere factoren die werkelijk belangrijk zijn.

Natuurlijk is het vaak onmogelijk voor de lezer voldoende bekend te zijn met het mathematische gegoochel dat wordt gebruikt om voor andere prognostische factoren te corrigeren om te beoordelen of bijvoorbeeld de auteurs beter een discriminant analyse hadden kunnen gebruiken dan een stapsgewijze multiële logistische regressie-analyse. Dit is één van die situaties waarin u erop moet (en meestal kunt) vertrouwen dat de redactie van het tijdschrift het artikel heeft laten beoordelen en goedkeuren door een deskundige biostatisticus. Het is echter veel minder waarschijnlijk dat het artikel een kundige methodologische beoordeling heeft ondergaan indien voor andere prognostische factoren geen correctie is toegepast. In die gevallen is het de verantwoordelijkheid van de lezer om te beslissen of een correctieprocedure vereist was (maar niet hoe deze werd uitgevoerd).

HET GEBRUIK VAN DEZE RICHTLIJNEN BIJ HET LEZEN

In deze aflevering werden zes richtlijnen besproken die een druk bezette arts kan toepassen op een artikel over het beloop en de prognose van een ziekte. De toepassing ervan kan twee gevolgen hebben: ten eerste kan de lezer veel, ja zelfs de meeste artikelen over prognose die hij tegenkomt, snel terzijde leggen en daardoor zijn kostbare tijd efficiënter gebruiken. Dit is bij uitstek waar als de eerste richtlijn rigoureuze wordt toegepast (Is er een begincohort verzameld?), omdat het merendeel van de slechte onderzoeken over beloop en prognose niet aan deze eerste eis voldoet. Ten tweede: de artikelen die de toets wel doorstaan, zullen de lezer veel kennis over prognose verschaffen die steeds waardevoller, overtuigender en beter toepasbaar is voor eigen praktijk.

De volgende aflevering in deze reeks zal de manier van lezen bespreken die nodig is om zich te verdiepen in de oorzaken van ziekten.

LITERATUUR

- 1 Almy B, Meirik O, Schönbeck J. Incidence, morbidity and complications of renal and ureteral calculi in a well defined geographical area. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9: 249-53.
- 2 Coe FL, Keck J, Norton ER. The natural history of calcium urolithiasis. *JAMA* 1977; 238: 1519-23.
- 3 Rogala EJ, Drummond DS, Gurr J. Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1978; 60: 173-6.
- 4 Mottet NK. Neoplastic sequelae. In: *Histopathologic spectrum of regional enteritis and ulcerative colitis*. Philadelphia: WB Saunders, 1959: 217-35.

⁵ Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979; 77: 290-4.

⁶ Sackett DL, Whelan G. Cancer risk in ulcerative colitis: scientific requirements for the study of prognosis (E). *Gastroenterology* 1980; 78: 1632-5.

⁷ Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis* 1979; 32: 51-63.

⁸ Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ont. Clinical disagreement: I. How often it occurs and why. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 449-504.

⁹ Spodick DH. On experts and expertise: the effect of variability in observer performance. *Am J Cardiol* 1975; 36: 592-6.

Diabetes mellitus op de kinderleeftijd

DR. G.J. BRUINING

In Nederland worden onder de jeugd (hier gedefinieerd als 0-19-jarigen) per jaar gemiddeld bijna 400 nieuwe gevallen van diabetes mellitus ontdekt.¹ Het totale aantal patiënten met diabetes in deze leeftijdsgroep wordt berekend op 4000, zodat onder de jeugd diabetes mellitus een van de meest voorkomende chronische aandoeningen is. Bij vrijwel al deze patiënten berusten de verschijnselen op insulinedeficiëntie en men spreekt van diabetes mellitus type I.²

Jeugddiabetes is de ernstigste vorm van de ziekte en komt voor bij 2% van alle patiënten van 19 jaar en jonger met enigerlei symptoom van diabetes.³ Naarmate een patiënt langer diabetes type I heeft, neemt de kans op invaliderende chronische complicaties toe.

De mediane leeftijd waarop de ziekte doorgaans tot uiting komt is rond het 11e levensjaar. In Nederland worden evenwel jaarlijks ongeveer 65 kinderen geboren die reeds vóór het 5e levensjaar van insuline afhankelijk zullen worden.

Vele chronische complicaties (retinopathie, nefropathie en neuropathie) leiden tot ernstige handicaps na een ziekteduur van gemiddeld 25 jaar. Aangenomen moet worden dat bij patiënten met jeugddiabetes de chronische complicaties dan ook reeds vóór de middelbare leeftijd zullen optreden,⁴ tenzij de behandeling wezenlijk beter wordt.

Metabole controle van diabetes mellitus; controversie over de kwaliteit ervan

Met nauwkeurige insulinedosering en dieet wordt beoogd de diabetes metabool onder controle te houden, ook wel reguleren genoemd, waarbij wordt gestreefd naar zo normaal mogelijke waarden van het glucosegehalte en van andere intermediaire metabolieten in het bloed. Voor sommigen is het echter de vraag of en in hoeverre door de kwaliteit van deze regulatie, chronische complicaties zoals blindheid, terminale nierinsufficiëntie en hartinfarct, kunnen worden vermeden.⁵

Steeds meer onderzoekers zijn van mening dat afwijkingen van de kleine vaten het gevolg zijn van chronische (subklinische) ontregeling van het intermediaire metabolisme, waartoe tevens hyperglyke-

Zie ook het oorspronkelijk stuk op bl. 2355.

mie en insulinedeficiëntie worden gerekend. Afwijkingen aan de grote vaten en het hart, zoals zo vaak voorkomen bij oude patiënten met diabetes mellitus type 2,² staan minder duidelijk in direct verband met de metabole gevolgen van insulinetekort.

Het is de vraag of hyperglykemie als zodanig, dan wel de combinatie van insulinedeficiëntie en hyperglykemie bijdraagt tot het ontstaan van vaatafwijkingen. Een behandeling waarbij voldoende insuline wordt gegeven om de stofwisseling van de cel normaal te doen verlopen, maar die gepaard gaat met hyperglykemie door gebruik van te veel voedsel, zou tot minder chronische complicaties kunnen leiden dan een behandeling waarbij een zelfde mate van hyperglykemie ontstaat, maar nu doordat te weinig insuline wordt toegediend.

De differentiatie tussen deze twee mogelijkheden is bij kinderen belangrijk, omdat het dagelijkse voedselgebruik onder normale omstandigheden in calorisch opzicht met de factor twee kan verschillen, en bovendien afhangt van de groeisnelheid. Er wordt een ander licht op, of beter een duistere wolk over de „metabole controverse” geworpen, doordat diabetes type I in zoverre een auto-immuunziekte is dat auto-immunverschijnselen van belang zijn bij de pathogenese ervan. Dit verheldert de begripsvorming over oorzaken van jeugddiabetes maar is vermoedelijk ook van belang voor de schatting van de uitwerking van behandelingen op lange termijn in de kliniek. Behalve auto-antistoffen tegen de eilandjes van Langerhans (het kenmerk van selectief verlies van insuline producerende cellen) zijn er tevens antistoffen tegen schildklier, bijnier, pariëtale cellen, hypofyse, ovaria, gladde-spierweefsel en DNA, en is er daarenboven vorming van immuuncomplexen.⁶ Het is aannemelijk dat deze bijkomende stoornissen van de immuniteit, in combinatie met antistoffen tegen insuline en (of) insulinerceptoren,⁷ bijdragen aan de chronische gestoorde stofwisseling.

Praktische consequenties van de controverse

Deze nog onverminderd bestaande vraagstukken vormen voor de kinderarts, die gewoonlijk de latere gevolgen van diabetes niet zelf ziet, een dilemma. Daarentegen zal de internist die patiënten met van

Afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling Endocrinologie, Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.