

Diabetes van het type 1: het belang van de voorspellende geneeskunde

J.C. Carel en P.F. Bougnères, Inserm U342, Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Saint-Vincent de Paul, Parijs, Frankrijk

Patient Care, april 1995, jaargang 18, nummer 4 -pg. 123-131

Insuline-afhankelijke diabetes, type I-diabetes of diabetes juvenilis is het gevolg van de progressieve destructie van de eilandjes van Langerhans door een chronisch auto-immuun proces⁽¹⁾. Wanneer de typische tekens van diabetes optreden (polyurie, voornamelijk 's nachts, polydipsie, later vermagering), is het grootste deel van de β -cellen reeds onherroepelijk verloren. In dit stadium is substitutie met insuline de enige mogelijke therapie. Behandelingen met immunosuppressiva kunnen dan enkel nog een zeer sterk gekrompen aantal β -cellen vrijwaren van verdere destructie. De preventie van insuline-afhankelijke diabetes dient dan ook te gebeuren door een beïnvloeding van het immuunsysteem vóór de hyperglykemische fase van de diabetes optreedt. Daarvoor moet men de risicopersonen kunnen identificeren, de eventueel uitlokkende factoren herkennen en de parameters analyseren die de progressie van de ziekte kenmerken.

EXPRES-INFORMATIE

Het preventief opsporen van type 1 diabetes biedt ons momenteel de mogelijkheid om bij verwanten van de eerste graad van diabetici, die personen te identificeren die een hoog risico lopen om deze ziekte te ontwikkelen. Een behandeling met insuline schijnt de meest belovende preventieve handelwijze te zijn bij dit type patiënten.

Recente resultaten van de Amerikaanse DCCT-studie (Diabetes Control and Complications Trial)⁽³⁾ tonen aan dat een perfect glykemisch evenwicht, met een geglycosyleerd hemoglobine van lager dan 7%, noodzakelijk is om de degeneratieve verwickelingen van diabetes (hoofdzakelijk retinopathie en nefropathie) te voorkomen. Dergelijke bloedspiegels worden in Frankrijk slechts bij de helft van de 10- tot 20-jarige diabetici bereikt, wat erop wijst dat een andere therapeutische aanpak van deze aandoening vereist is.

Herkennen van risicopersonen

Ongeveer 0,2% van de algemene bevolking in Frankrijk lijdt aan diabetes van het type I, met een jaarlijkse incidentie van 7 op 100.000 personen in de leeftijdsgroep van 0 tot 20 jaar, en met een piek tussen 8 en 16 jaar. Het risico op diabetes is sterk genetisch bepaald, daar de overeenkomst tussen monozygote tweelingen voor dit aspect 35% bedraagt. De erfelijke voorbestemdheid tot het krijgen van diabetes is polygenetisch en ten minste 5 verschillende genetische loci zijn erbij betrokken⁴. Bij de mens zijn hierbij 5 regio's betrokken: de klasse II-regio van het major histocompatibility complex op chromosoom 17, de regio 5' van het insuline-gen op chromosoom 11p15, en de regio's 11q, 6q en 15q26. Diabetes wordt geassocieerd met bepaalde allelen van de loci DR en DQ van de klasse II-regio van het major histocompatibility complex. Dit verband werd oorspronkelijk beschreven voor de groepen DR 3 en 4. Onlangs werd aangetoond dat de DQ-Iocus rechtstreeks betrokken is bij de voorbestemdheid tot de ziekte.

In de praktijk is het met de huidig beschikbare genetische markers nog niet mogelijk om bij de algemene bevolking de kans dat men de ziekte gaat krijgen, in te schatten op een gevoelige én specifieke manier (zie tabel). Een beter inzicht in de samenstelling van de betrokken genen die buiten het -major histocompatibility complex liggen zal hiervoor noodzakelijk zijn. De genetische opsporing van type I-diabetici wordt eveneens bemoeilijkt doordat er waarschijnlijk bepaalde omgevingsfactoren bestaan die een rol spelen in het ontstaan van de ziekte. Dit type factoren zou het feit dat de overeenkomst bij monozygote tweelingen 35% bedraagt, kunnen verklaren, of de sterk wisselende leeftijd waarop de ziekte zich voor het eerst manifesteert.

De voornaamste inspanningen om diabetes op te sporen worden gedaan bij die families van diabetici waar het gemeenschappelijk bezitten van de allelen die de voorbestemdheid voor deze ziekte bepalen, het absoluut risico verhogen (zie tabel).

Bij de verwanten van de eerste graad (broers, zusters of kinderen) bedraagt dit risico ongeveer 6%, hetgeen ongeveer 20 keer hoger is dan in de algemene bevolking. Dit risico kan ingeschat worden naar gelang van het aantal human leucocyte antigens (HLA)-allelen dat men met de suikerzieke deelt (zie tabel). Zo zal een broer of zus van de diabeticus met een HLA dat identiek is aan dat van de patiënt en met een HLA DR3/DR4, een risico van 15% hebben op het ontwikkelen van suikerziekte.

Opsporen van de auto-immuunreactie

Men weet dat de auto-immuunreactie tegen de \exists -cellen verschillende jaren vóór het verschijnen van de eerste klinische tekens begint. Dat biedt de mogelijkheid om dit auto-immuunproces vroegtijdig op te sporen, in een stadium waarin een therapeutische behandeling theoretisch nog mogelijk is.

Men heeft voornamelijk gezocht naar opsporingstests voor circulerende antilichamen, gericht tegen de verschillende elementen van de eilandjes van Langerhans.

De antilichamen tegen de eilandjes van Langerhans (ICA - islet-cell antibodies) zijn aanwezig bij 95% van de juveniele diabetici en kunnen verschijnen tot 7 jaar vóór de eerste klinische verschijnselen van de ziekte⁽⁵⁾. Hun voorspellende waarde werd hoofdzakelijk bestudeerd bij de verwanten in de eerste graad (broers, zusters of kinderen) van suikerzieken. Wanneer deze antilichamen aanwezig zijn, is het risico om diabetes te ontwikkelen in de jaren die volgen op de bloedafname, vermenigvuldigd met meer dan 60. Meerdere factoren beïnvloeden het risico op diabetes bij ICA-positieve verwanten:

- ◆ de antistoftiter, tegenwoordig gemeten in JDF-eenheden;
- ◆ de leeftijd op het ogenblik van de ontdekking (vóór de leeftijd van 10 jaar bedraagt het risico op type 1 diabetes ongeveer 80% binnen de 5 jaar, tegenover slechts 20% na de leeftijd van 10 jaar);
- ◆ de associatie met andere auto-antilichamen tegen de verschillende elementen van de \exists -cellen.

De hoge gevoeligheid van de ICA 's om het optreden van type 1 diabetes te voorspellen is sterk afhankelijk van de technische mogelijkheden om deze antilichamen op te sporen, en er zijn maar een paar laboratoria in Frankrijk die deelnemen aan internationale uitwisselingsprogramma's van standaardisatie. Het opsporen van de ICA bij verwanten van diabetici is nochtans eenvoudig, omdat het serumstaal een paar dagen onderweg mag zijn in omgevingstemperatuur. Gezien de incidentiecurve van suikerziekte raden we aan om de eerste opsporingstests te beginnen op de leeftijd van 2 jaar, en ze jaarlijks te herhalen tot het kind 10 jaar oud is; daarna kan men ze om de 2 tot 3 jaar uitvoeren tot de leeftijd van 30 jaar.

De anti-insuline-antilichamen hebben slechts een zwakke voorspellende waarde indien ze geïsoleerd voorkomen. In combinatie met antilichamen tegen de eilandjes van Langerhans verdubbelen ze echter het risico op type 1 diabetes. Men heeft momenteel talrijke auto-antigenen van de \exists -cellen kunnen identificeren, waardoor het mogelijk is om antilichamen op te sporen tegen welbepaalde moleculaire structuren van de eilandjes van Langerhans. Hierbij kan men o.a. het glutamaatdecarboxylase vermelden, of het proteïne 37K van de eilandjes van Langerhans. De voorspellende waarde van deze nieuwe markers werd nog niet vastgelegd, maar het schijnt zeker te zijn dat ze het voorspellen van type 1 diabetes zullen vergemakkelijken.

De meest gebruikte test om de hoeveelheid functionele \exists -cellen te bepalen, is het nagaan van de vroegtijdige insulinerespons op een intraveneuze injectie van glucose. Het verdwijnen van de eerste fase van de insulinerespons gaat het optreden van de diabetes vooraf met verschillende maanden. Er zijn echter talrijke fysiologische factoren die de insulinerespons op glucose beïnvloeden. Daarom is het noodzakelijk dat deze test gebeurt in strikt vastgelegde metabole omstandigheden, en dat de resultaten vergeleken worden met die van controlepersonen van dezelfde leeftijd.

Kan men de ziekte voorkomen?

Het preventief opsporen van diabetes biedt dus de mogelijkheid om die personen te identificeren bij wie het risico om suikerziekte te krijgen ongeveer 70% bedraagt, en dat tot ongeveer 5 jaar vóór het uitbreken van de klinische tekens. Deze mogelijkheid heeft pas echt zin wanneer we een preventieve therapie voor ogen hebben. Het is duidelijk dat men in dit geval ook een aantal mensen nodeloos zal behandelen, maar in de geneeskunde is dit een bekende handelwijze (een volwassene met hypercholesterolemie wordt behandeld om zijn risico van 5 tot 10% op een hartinfarct met 30% te verminderen, hetgeen overeenkomt met de behandeling van 100 personen gedurende 10 jaar om 3 infarcten te vermijden).

- ◆ In het preklinische stadium van de ziekte is het verleidelijk om kleine doses immunosuppressiva toe te dienen om de reeds sterk aangetaste massa β -cellen zo lang mogelijk te vrijwaren van verdere destructie. We zijn daarom een pilootstudie begonnen met ciclosporine bij kinderen die nog net geen diabetici zijn (positieve antilichamen tegen de eilandjes van Langerhans, zeer beperkte insulinesecretie en een glucose-intolerantie). De voorlopige resultaten, gestoeld op observaties gedurende 6 maanden tot 4 jaar, zijn uiterst bemoedigend, aangezien we een duurzame normalisatie van de insulinesecretie hebben kunnen vaststellen bij een aantal patiënten.
- ◆ Men weet dat nicotinamide diabetes kan voorkomen bij de NOD-muis en eveneens een tumorale proliferatie van β -cellen kan bewerkstelligen. Dit farmacon is inefficiënt bij recente diabetes, en positieve resultaten bij gevallen van prediabetes zijn niet bevestigd: verschillende van de hiermee behandelde prediabetici ontwikkelden de ziekte enkele maanden later. Een ander onderzoeksteam in de Verenigde Staten heeft eveneens geen enkele werkzaamheid van nicotinamide vastgesteld. In Europa gaan verschillende centra dit middel uittesten in het kader van een Brits initiatief waarbij men 10.000 broers en zusters gaat opvolgen om 70 patiënten te recrutereren.
- ◆ Een behandeling met insuline, subcutaan toegediend in kleine doses of oraal in hoge doses, voorkomt het optreden van auto-immune diabetes bij de NOD-muis. Het mechanisme van de preventieve werking van de insuline in deze verschillende experimenten berust op het ontlasten van de β -cellen of op de inductie van een specifieke immunologische tolerantie, een werkelijke vaccinatie door de insuline. Bij de mens heeft het team van de Joslin Clinic te Boston 6 personen met een zeer hoog risico behandeld met kleine doses subcutane insuline, afgewisseld met intraveneuze insulinekuuren⁷. De resultaten van deze open studie zijn zeer bemoedigend: geen enkele patiënt ontwikkelde tot nog toe diabetes over een periode van 1 tot 4 jaar. Deze veelbelovende experimentele en klinische gegevens zetten ons ertoe aan een gerandomiseerde studie te starten (EPPSCIT-studie), die het mogelijk zal maken het effect na te gaan van kleine doses insuline op de evolutie naar diabetes en op de resterende insulinesecretie.
- ◆ Een orale immunotherapie met specifieke antigenen verbetert het verloop van bepaalde experimentele auto-immuunziekten zoals kunstmatig verwekte diabetes of auto-immune encephalomyelitis. Bij de mens werd het basisproteïne van myeline met bemoedigende resultaten uitgetest bij multipale sclerose. Voor prediabetes worden een aantal studies uitgevoerd waarbij men insuline of glutamaatdecarboxylase aanwendt.
- ◆ Een primaire preventie is pas mogelijk wanneer men de eventuele uitlokkende omgevingsfactor voor de algemene bevolking of voor de personen met een genetisch risico kan uitschakelen. De ontdekking, bij het begin van diabetes, van antilichamen tegen het serumalbumine van runderen, heeft geleid tot de veronderstelling dat het blootstellen van de pasgeborene aan koemelk een uitlokkende factor kon zijn. Er zijn voor deze theorie momenteel slechts onrechtstreekse argumenten, en deze gegevens werden nog niet bevestigd door andere onderzoekers.

De Finse artsen zijn momenteel echter van plan een grootscheepse studie te starten betreffende deze primaire preventie van diabetes, door de helft van een gegeven leeftijdsgroep van pasgeborenen niet bloot te stellen aan koemelk. De resultaten van een dergelijke studie zullen pas over vijf jaar bekend zijn.

Het preventief opsporen van type 1 diabetes maakt het momenteel mogelijk om bij de verwanten in de eerste graad van diabetici, die personen te identificeren die een hoog risico lopen om de ziekte te krijgen. Op dit ogenblik lijkt de insulinetherapie de meest belovende behandeling om het uitbreken van

suikerziekte bij dit type patiënten te voorkomen. Verschillende therapeutische studies zijn nu aan de gang, zowel in Frankrijk als in het buitenland, waardoor men vrij snel de doeltreffendste therapeutische schema's en het werkingsmechanisme van inuline bij dit type indicatie zal kunnen bepalen.

Op langere termijn zal de ontdekking van het antigeen dat betrokken is bij de immunisatie tegen de beta-cellen en de precieze identificatie van de risicopersonen in de algemene bevolking, het mogelijk maken om een werkelijk primaire preventie te ontwikkelen.

Het Belgisch Diabetes Register

Prof. dr. F.K. Gorus, Belgisch Diabetes Register, Laarbeeklaan 101, 1090 Brussel

Doelstellingen

Het Belgisch Diabetes Register (BDR) groepeert momenteel meer dan 70 geneesheren uit meer dan 30 centra. Het werkt samen met het Instituut voor Hygiëne en Epidemiologie, en fungeert als officiële Belgische vertegenwoordiger voor internationale projecten inzake epidemiologie (EURODIAB ACE, DIAMOND), predictie (ICARUS en EURODIAB ACE), preventie (ENDIT) en optimale behandeling van insuline-afhankelijke diabetes (GETREM).

Het BDR heeft de volgende doelstellingen geformuleerd:

1. Bepaling van het jaarlijks aantal nieuwe gevallen (incidentie) van insuline-afhankelijke diabetes van jonger dan 40 jaar in België.
2. Ontwikkeling en toepassing van nieuwe genetische en immunologische merkers voor predictie van de aandoening.
3. Onderzoek naar oorzakelijke verbanden tussen risicofactoren in de omgeving en het optreden van de ziekte.
4. Preventie van insuline-afhankelijke diabetes bij hoog-risico-personen.
5. Bijdrage tot optimale behandeling van de patiënt.
6. Verstrekken van informatie aan de overheid, geneesheren en patiënten.

Onderzoek in België

Sinds 1989 bestudeert het Belgisch Diabetes Register de incidentie (aantal nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar) van diabetes type I in het arrondissement Antwerpen. In tegenstelling tot de meeste andere nationale diabetesregisters neemt het BDR niet alleen nota van de nieuwe gevallen tot de leeftijd van 15 jaar, maar registreert het ook patiënten tot 40 jaar (met meer dan 85% volledigheid).

Voor de periode 1989-1990 bedroeg de incidentie 10 gevallen/10⁵ inwoners/jaar, zowel voor de leeftijdsgroep 0-14 jaar als voor de leeftijdsgroep 15-39 jaar. Er bestaat een incidentiepiek rond de puberteit. Aangezien de oudere groep ongeveer tweemaal omvangrijker is dan de jongere groep, ontwikkelen zowat tweemaal meer jonge volwassenen dan kinderen de ziekte in België. Indien men daarbij het niet te verwaarlozen aantal patiënten zou tellen bij wie diabetes type I zich op oudere leeftijd manifesteert (2de incidentiepiek rond 60-70 jaar) én de patiënten met latente diabetes type 1 (auto-immune diabetes met type 2-fenotype), dan wordt het duidelijk dat de voorheen intensiever bestudeerde patiënten met juveniele openbaring niet als 'prototypes' van de aandoening beschouwd mogen worden, maar eerder atypische gevallen voorstellen met een snel ziekteverloop. Diabetes type 1 is dus in de eerste plaats een ziekte die zich manifesteert op volwassen leeftijd. Een epidemiologische studie voor de periode 1989-1994 wordt eerstdaags afgerond in Antwerpen.

Zoals in de meeste landen is de prevalentie van de aandoening niet exact gekend voor België. Deelname aan internationale studies heeft de incidentie van diabetes type I in België gekenmerkt als intermediair tussen gebieden met lage incidentie (5 á 10 gevallen/100.000 inwoners/jaar zoals in delen van Zuid- en Oost-Europa) en gebieden met hoge incidentie (30 á 40 gevallen/100.000 inwoners/jaar zoals in Finland en Sardinië).

Rekening houdend met een incidentie van ongeveer 10 gevallen/10⁵ inwoners/jaar, kan men berekenen dat ongeveer 0,4% van de bevolking de ziekte zal ontwikkelen voor de leeftijd van 40jaar(40x 10x 10⁵ = 0,4%). Het hoogste genetische risico voor de aandoening wordt in België, zoals in andere landen, veroorzaakt door het HLA DQA1*0301-DQB1*0302/ DQA1* 0501-DQB1*0201-genotype. BDR--studies hebben bevestigd dat 1 á 2% van de algemene bevolking in België dit genotype draagt, tegen ongeveer 30% van de type I-patiënten met klinische tekens vóór 40 jaar (relatief risico -30, dat wil zeggen een drager heeft -30 x meer risico dan een individu zonder dit bepaalde HLA-DQ-genotype). Personen met het hoogrisicogenotype hebben dus een veel hogere kans om de ziekte te ontwikkelen vóór 40 jaar; dit risico wordt geschat op enkele percenten.

Predictie en plannen voor preventie van diabetes type 1 spitsen zich in België, zoals in de meeste andere landen, toe op risicogroepen, zoals eersterangsverwanten van bekende patiënten. Ze stoen op de bepaling van specifieke auto-antilichamen (tegen insuline, eilandjes-cytoplasma, glutamaat-decarboxylase, ...), aangevuld door genetische tests (HLA DQ en insuline-gen). Dergelijke combinaties van tests kunnen ook werkzaam zijn voor identificatie van hoog-risico-personen in de algemene bevolking. Het BDR heeft in dit verband lange-termijnsprojecten lopen met medewerking van meer dan 70 diabetologen verspreid over het hele land, en binnen het kader van internationale studies voor predictie en preventie van diabetes type 1.

Recent heeft het BDR ook besloten om in de toekomst alle nieuwe patiënten met primaire diabetes (type I en type II) optredend vóór de leeftijd van 40 jaar, te registreren en biologisch (genen en auto-antilichamen) te karakteriseren, met het oog op een objectievere classificatie van volwassen patiënten.

Tabel 1: Risico op type I-diabetes in Frankrijk

◆ persoon uit de algemene bevolking	0,2%
◆ persoon uit de algemene bevolking, drager van de DBQ1 201/302 allelen	1,7%
◆ verwant in de 1ste graad van een diabetespatiënt	6%
◆ verwant in de 1ste graad, HLA identiek aan dat van de patiënt	12%
◆ verwant in de 1ste graad, HLA identiek aan dat van de patiënt en HLA DR3/4	16%
◆ verwant in de 1ste graad, HLA haplo-identiek aan dat van de patiënt	6%
◆ monozygote tweeling	35%

Afbeelding 1: Een kind test zijn glucosegehalte

Afbeelding 2: De eilandjes van Langerhans

Referenties:

1. Castano L, Eisenbarth G-S. Type I diabetes: a chronic auto-immune disease of human, mouse and rat. *Ann Rev Immunol* 1980; 8: 647-79.
2. Bognères PF, Carel JC, Castano L, Boitard C, Gardin JP, Landais P, Hors J, Mihatsch MJ, Paillard M, Chaussain JL, Bach JF. Factors associaed with early remission of type I diabetes in children treated with Cyclosporin. *N Engl J Med* 1988; 318: 663-70.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
4. Nepom GT Immunogenetics and IDDM. *Diabetes Reviews* 1993; 1: 93-103.
5. Carel JC, LARGER E, Boitard C, Bognères PE Dépister et prévenir le diabète insulino-dépendant. *Médecine/Sciences* 1991; 7: 240-6.

6. *Carel JC, Boitard C, Bougnères PF. Decreased insulin response to glucose in islet cell antibody negative sibilings of type I diabetic children. J Clin Invest 1993; 92: 509-13.*
7. *Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA. Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type I diabetes. Lancet 1993; 341: 927-8.*
8. *Davies et al. Nature 1994; 371: 130-135.*
9. *Field et al. Nature Genetics 1994; 8: 189-194*

Voetverzorging bij suikerziekte

Wist u dat iemand per dag gemiddeld ongeveer 20.000 stappen maakt? Wanneer u diabetes hebt is een goede voetverzorging dan ook heel belangrijk, want uw voeten zijn erg vatbaar voor ernstige aandoeningen. De bloedcirculatie en de verdedigingsmechanismen van de huid laten het immers soms wat afweten. Wanneer de bloedcirculatie zeer slecht is, worden de voeten koud en droog, zonder daarom pijnlijk te zijn. De gezondheid van uw voeten hangt grotendeels af van de aandacht die u eraan besteedt. Een aantal geboden en verboden kunnen u helpen om problemen te vermijden.

Tien geboden

1. Onderzoek uw voeten elke dag, en rapporteer elke verandering aan uw huisarts. Als u zelf niet goed aan uw voeten kunt, laat iemand anders dan die controle voor u doen.
2. Was dagelijks uw voeten met lauw water en zeep. Droog uw voeten voorzichtig met een handdoek, zonder te wrijven.
3. Als uw voeten ruw of droog aanvoelen, wrijf ze dan in met een verzachtende huidcrème.
4. Knip uw teennagels zeer geregeld, recht en niet te kort.
5. Trek elke dag verse sokken of kousen aan, uit wol of katoen.
6. Draag gemakkelijke schoenen die perfect passen. Schud uw schoenen uit en betast de binnenzijde voordat u ze aantrekt, om u ervan te vergewissen dat er bijvoorbeeld geen steentjes in zitten of dat er nergens een nageltje uit de zool steekt. Als u nieuwe schoenen hebt, laat uw voeten dan aan het nieuwe paar wennen: draag de nieuwe schoenen de eerste tijd maar enkele uren per dag. Inspecteer uw voeten wanneer u het nieuwe paar weer uittrekt. Koop degelijk schoeisel uit leder.
7. Zorg dat uw voeten het niet te koud of te warm krijgen. Bij koud weer zijn warme sokken een must.
8. Het verdwijnen van de beharing op de voet kan op een slechte bloedcirculatie wijzen. In de gaten houden dus!
9. Gun uw voeten in de loop van de dag wat rust: trek uw schoenen uit en leg uw voeten omhoog.
10. Doe regelmatig aan lichaamsbeweging en let op uw lichaamsgewicht.

Elf verboden

1. Loop niet blootsvoets, om verwondingen te vermijden.
2. Probeer niet om zelf eelt of eksterogen te verwijderen, bijvoorbeeld met een of ander produkt. Laat u liever verzorgen door een bekwame pedicure.
3. Vermijd vochtige verbanden en verbanden met zalf.
4. Draag geen kousebanden of sokkenophouders, sterk elastische kousen of spannende schoenen.
5. Ga niet met voorwerpen onder uw nagel of nagelriemen.
6. Draag geen sokken met gaten - werp ze weg.
7. Doe niet alle dagen hetzelfde paar schoenen aan. Zorg dat uw schoenen altijd in goede staat zijn. Draag geen schoenen uit plastic materiaal.
8. Leg geen warmwaterkruik of wrme compressen op of onder uw voeten.
9. Laat uw voeten niet weken, tenzij de dokter dat aanbeveelt.
10. Ga niet zitten met de benen gekruist.

11. Rook niet! Roken vermindert de bloedtoevoer naar uw voeten.

Aarzel niet om onmiddellijk contact op te nemen met uw dokter bij elk probleem.

Nuttig adres:

Vlaamse Diabetes Vereniging vzw (VDV)

Maaltecenter Blok B

Derbystraat 75

9051 Sint-Denijs-Westrem

tel. 09/220.05.20, fax 09/221.00.82