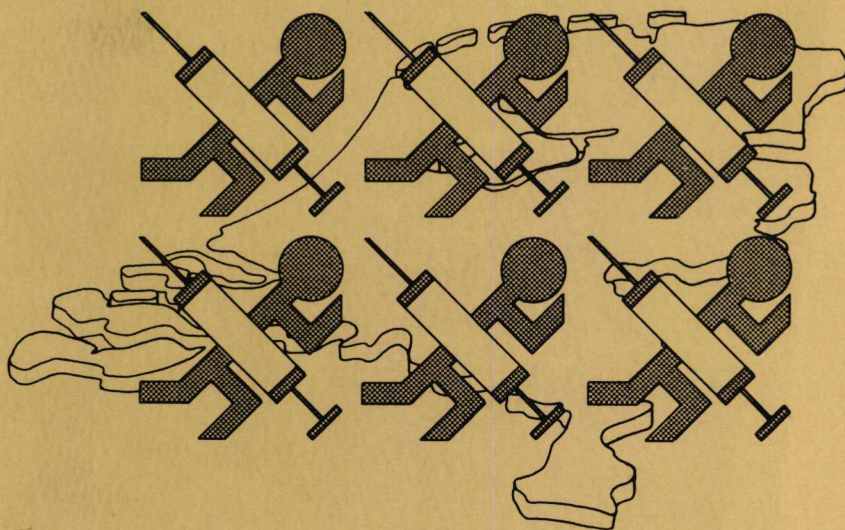


circ -

De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij 0-19 jarigen in Nederland (1978-1980)

G.J. Vaandrager / F.J. Veenhof / M.M. van der Klaauw



Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg

NIPG-TNO

Leiden

UQI
V10 4)

UQ

UQI

V 10

(4)

**De incidentie van insuline-afhankelijke
diabetes mellitus bij 0-19 jarigen
in Nederland (1978-1980)**

BIBLIOTHEEK NEDERLANDS INSTITUUT
VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG TNO
POSTBUS 124, 2300 AC LEIDEN

IBISSAMBOEKNR: 904 / 000

**G.J. Vaandrager
F.J. Veenhof
M.M. van der Klaauw**

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg

NPG-TNO

januari 1984

NIPG-TNO
wassenaarseweg 56
leiden
postadres
postbus 124
2300 AC leiden
telefoon 071 - 17 04 41
postrekening 20.22.77
tnv NIPG-TNO leiden
bestelnummer 84002

De vorm van de figuren op de voorpagina werd ontleend aan het vignet van het symposium 'Diabetes in beweging', dat voor februari 1984 werd georganiseerd door het gewest Zuid-Holland van de Diabetes Vereniging Nederland.

CIP-gegevens
Vaandrager, G.J.
De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij
0 - 19 jarigen in Nederland (1978-1980) / G.J. Vaandrager,
F.J. Veenhof, M.M. van der Klaauw. - Leiden :
Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg-TNO
Met lit. opg.
ISBN 90-6743-025-0
SISO 605.16 UDC 616.379-008.64-053.2(492)"1978/1980"
Trefw. : diabetes ; jeugd ; Nederland.

Copyright © 1984 Nederlands Instituut voor Praeventieve
Gezondheidszorg TNO

Voor de rechten en verplichtingen van de opdrachtgever met betrekking tot de inhoud van dit rapport wordt verwezen naar de Algemene Voorwaarden van TNO.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt en/of verspreid door middel van druk, fotocopie, microfilm of op welke wijze ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIPG-TNO.

INHOUD

	blz.
TEN GELEIDE	I
1. INLEIDING	1
1.1 Insuline-afhankelijke diabetes mellitus	1
1.2 Aetiologie en pathogenese van insuline-afhan- kelijk diabetes mellitus	2
1.3 Het doel van het onderzoek	6
2. METHODE EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK	9
2.1 Enquête onder kinderartsen en internisten	9
2.2 Enquête onder leden van de Diabetes Vereniging Nederland (ascertainmentonderzoek)	12
2.3 Onderzoek in de vier noordelijke provincies	14
3. BEPALING VAN DE INCIDENTIE	15
3.1 De beantwoording van de enquêtes	15
3.2 Het schatten van de omvang van een populatie	18
3.3 De berekening van de incidentie	21
3.4 De nauwkeurigheid van de incidentieschatting	27
4. RELATIE VAN DE INCIDENTIE MET VERSCHILLENDE FACTOREN	29
4.1 Inleiding	29
4.2 Incidentie naar leeftijd en naar geslacht	30
4.3 Incidentie naar geografische spreiding	34
4.4 Incidentie naar urbanisatiegraad	36
4.5 Incidentie naar seizoenen	37
4.6 Bespreking	40
5. VERGELIJKING VAN DE INCIDENTIE IN NEDERLAND MET DIE IN ANDERE LANDEN	44
6. SCHATTING VAN DE PREVALENTIE	49
7. TOENAME VAN DIABETES BIJ JEUGDIGEN?	51
MET DANK AAN	57
SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN	59
SUMMARY AND RECOMMENDATIONS	66
LITERATUUR	73
BIJLAGEN	79

TEN GELEIDE

Er zijn aanwijzingen dat diabetes bij jeugdigen in westelijke landen de laatste jaren toeneemt. Veel onderzoek wordt op dit gebied verricht; het betreft in hoofdzaak onderzoek naar de oorzaken van de ziekte en onderzoek naar de beste behandelingswijze. Hoeveel jeugdigen in Nederland jaarlijks diabetes krijgen (= incidentie) en hoevelen de aandoening hebben (= prevalentie) is echter niet bekend. Door de landelijke werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd' werd het NIPG/TNO verzocht onderzoek in deze uit te voeren. De Stichting Diabetes Researchfonds verleende financiële steun.

Epidemiologisch onderzoek kan niet alleen informatie over gezondheidszorgvoorzieningen verschaffen - hoe belangrijk ook - doch kan tevens meer inzicht geven in het natuurlijk beloop en in de oorzaken van juveniele diabetes. Incidentiegegevens kunnen behulpzaam zijn om omgevingsfactoren die bij deze ziekte een rol spelen beter te leren kennen.

Voor ons land, met goede administratieve regelingen en met tot samenwerking bereid zijnde medici, moest incidentieonderzoek mogelijk zijn. Op een zo grote schaal (bij een populatie van bijna 4,5 miljoen 0-19-jarigen) werd elders echter nog geen onderzoek in dit opzicht verricht. Er diende te worden gezocht naar een methodiek waarmee de mate van onderrapportering, welke bij dergelijke grootschalige onderzoeken optreedt, bepaald zou kunnen worden. De ontwikkelde methodiek, die in principe eveneens kan dienen voor incidentieonderzoek bij andere belangrijke aandoeningen, is een van de praktisch toepasbare nevenresultaten van deze studie.

Met de medewerking van alle klinisch werkzame kinderartsen en internisten, met behulp ook van de patiënten zelf, zijn de onder-

zoekers erin geslaagd valide incidentiegegevens te verkrijgen. De Nederlandse waarden komen overeen met die in verscheidene andere landen, doch blijken twee- tot drie maal zo laag als die in de Scandinavische landen. Voor dit opmerkelijk verschil is nog geen verklaring gevonden.

Aanbevelingen worden gedaan voor incidentieonderzoek in andere delen van de wereld. Ook wordt de noodzaak bepleit voor periodieke incidentiemeting in Nederland, met dezelfde methodiek als de huidige, evenals in andere landen. Pas dan zal het mogelijk zijn met meer zekerheid te bepalen of diabetes bij jeugdigen toeneemt. Voorts worden aanbevelingen gedaan voor diepgaander onderzoek naar de oorzaken van diabetes. Het uiteindelijke doel blijft immers om ook bij deze ziekte te komen tot preventieve maatregelen.

Dr A. Dijkstra,
onderdirecteur.

1. INLEIDING

1.1 Insuline-afhankelijke diabetes mellitus

Diabetes bij jeugdigen is een ernstige ziekte, vooral door de complicaties op lange termijn. Het betreft als regel insuline-afhankelijke diabetes mellitus. Behalve van insuline-afhankelijke juveniele diabetes wordt ook van type I-diabetes gesproken, in de Angelsaksische literatuur ook van JOD (juvenile onset diabetes) en van IDDM (insulin dependent diabetes mellitus).

Het begin van de ziekte kenmerkt zich veelal door een snelle ontwikkeling van grote urineproductie, opvallende dorst met veel drinken, aanzienlijk gewichtsverlies, ook van lusteloosheid, honger, buikpijn en braken. In korte tijd - bij de jongste leeftijdsgroep soms in enkele dagen - kan het gezonde kind veranderen in een patiënt met ernstige verschijnselen, waarbij insulinetoediening onontbeerlijk is.

Bij 5 à 10% van de kinderen met diabetes is er een langzaam begin met een aanlooperperiode van meer dan acht weken, soms van meerdere jaren. Wegens gelijkenis met het type diabetes dat op oudere leeftijd het meest voorkomt (type II of MOD) wordt deze vorm bij kinderen 'maturity onset diabetes of the young' genoemd, afgekort MODY. In de aanloopfase heeft het kind al wel verhoogde glucosewaarden in bloed en urine, maar nog geen ziekteverschijnselen. Er bestaat dan uitsluitend 'chemische' diabetes die meestal de latente fase is van een beginnende insuline-afhankelijke diabetes.

Tussen type I- en type II-diabetes bestaan vele verschillen. In tabel 1.1 worden deze vermeld (naar Notkins, 1979).

Naast type I- en II-diabetes zijn er zeldzame vormen van diabetes die gepaard gaan met een ander ziektebeeld (in de pancreas, hormonale ziekten) of met diverse veelal erfelijke syndromen.

Tabel 1.1. Verschillen tussen type I- en type II-diabetes
Differences between type I and type II diabetes

verschijnsel	Type I (juveniel-type, insuline-afhankelijk)	Type II (ouderdoms-type, vaak niet insuline-afhankelijk)
- leeftijd bij diagnose	meestal <20 jr	meestal >40 jr
- percentage van alle diabetesvormen	<10%	>90%
- seizoensinvloed	aanwezig	afwezig
- optreden van symptomen	acuut of subacuut	langzaam
- ketoacidose	vaak	zelden
- vetzucht	meestal niet	meestal wel
- hoeveelheid functionerende β -cellen	verminderd	wisselend
- insulinespiegel	verlaagd	wisselend
- insulinerceptoren	normaal	vaak verminderd
- ontstekingscellen rond eilandjes van Langerhans	aanwezig (in het begin)	afwezig
- positieve familieanamnese	meestal niet	meestal wel
- associatie met HLA ¹	ja	nee
- antilichamen tegen eilandjes van Langerhans	aanwezig (in het begin)	afwezig
- andere vormen van (endocriene) autoimmunititeit	soms	zelden

¹ HLA = histocompatibility leukocyte antigens.

1.2 Aetiologie en pathogenese van insuline-afhankelijke diabetes mellitus

Bij juveniele insuline-afhankelijke diabetes (type I) is er een aantasting van de insuline producerende betacellen in de eilandjes van Langerhans van de alvleesklier. Dit resulteert in insulinetekort en in hyperglycemie. Diabetes wordt pas manifest bij een individu indien een groot deel van de betacellen is uitgevallen. De laatste jaren onstond meer inzicht in de aetiologie en in de pathogenese (zie Notkins, 1979). Naast erfelijke aanleg en autoimmunititeit blijken uitwendige factoren bij het ontstaan van de ziekte een belangrijke rol te spelen. Dit werd vooral duidelijk uit onderzoek van identieke tweelingen, waarbij slechts de

helft van degenen waarvan er één voor het 40e jaar diabetes kreeg, concordant bleek (Tattersall & Pyke, 1972).

Erfelijkheid

Genetisch is diabetes mellitus een heterogene groep van ziekten die glucoseintolerantie gemeen hebben. In het algemeen is het risico voor familieleden bij type I-diabetes gering: het gemiddeld risico voor broertjes en zusjes bedraagt 4-10%; indien één van de ouders juveniele diabetes heeft is het relatieve risico op het krijgen van diabetes bij een kind gedurende de eerste tien levensjaren $\pm$ 1-2% (Rotter & Rimoin, 1981).

De verschillen ten aanzien van de ernst van de ziekte, het risico van complicaties, de kans op overerving en andere betreffen niet alleen type I- en type II-diabetes, doch bestaan ook binnen het juveniele type. Zo worden verschillen gemeld tussen patiënten met verschillende HLA-typen die bij dit type diabetes in verhoogde mate worden gevonden (met name D/DR₃ en D/DR₄) (Svejgaard, et al., 1980). Deze histocompatibiliteits-antigenen, gelocaliseerd op het 6e chromosoom, zijn waarschijnlijk een afspiegeling van immuunresponsgenen die voornamelijk bepalend zijn voor het meer of minder gepredisponeerd zijn voor de aandoening. Bij de destructie en/of bij een tekort schieten van de regeneratie van betacellen spelen naast genetische factoren autoimmuunfactoren een rol.

Autoimmunitet

Onder autoimmuunziekten verstaat men ziekten waarbij immunologische activiteit tegen het individu zelf is gericht. Vaak zijn daarbij antistoffen tegen weefselbestanddelen aantoonbaar. Bij diabetes blijkt dit in verhoogde mate het geval te zijn, met name wat betreft antilichamen tegen de eilandjescellen in de pancreas. Personen met deze antilichamen blijken in de navolgende jaren in verhoogde mate diabetes te krijgen (Lendrum et al., 1976).

Indien insulotrope virussen daarbij een rol spelen (type Ia-diabetes) zou de antilichaamreactie vaak passagère zijn. Bij het primaire autoimmuuntype (type Ib) blijven de antilichamen langer bestaan; laatstgenoemde patiënten tonen in verhoogde mate tekenen van autoimmuniteit tegen andere endocriene organen (Bottazzo et al., 1980).

Flood et al. (1982) opperden dat een verzwakking van immuunfactoren op oudere leeftijd mogelijk ten grondslag zou liggen aan de bevinding van een hogere incidentie van diabetes bij kinderen van oudere moeders. Een beschermende werking van borstvoeding op het ontstaan van diabetes, niet alleen in het eerste levensjaar (Gamble, 1980), doch ook op latere leeftijd (Borch-Johnsen et al., 1983), berust mogelijk eveneens op immuunfactoren.

Exogene factoren

Als uitwendige factoren die tot juveniele diabetes aanleiding geven zijn vooral *virale infecties* bekend. Reeds meer dan honderd jaar zijn er regelmatig casuïstische publicaties dat bof diabetes kan veroorzaken. Na bofinfectie worden in verhoogde mate antistoffen tegen componenten van de eilandjes van Langerhans (ICA) gevonden. Waarschijnlijk bestaat er echter slechts in 1% van de jeugdigen met diabetes een verband met bof (Gamble, 1980). Bij het congenitale rubellasyndroom is dit percentage hoger (Forrest et al., 1971). In 1979 beschreven Yoon et al. bij een kind dat overleed aan een infectie met diabetes en ketoacidose dat het uit de pancreas geïsoleerde coxsackie B₄-virus bij muizen diabetes veroorzaakte en necrose van betacellen. Zowel bij het kind als bij de muizen werd een verhoogde antilichamentiter tegen dit virus aangetoond. Bij meerdere fatale gevallen van een Coxsackie-virusinfectie werd aantasting van de eilandjes van Langerhans gevonden (Notkins, 1979). Ook van andere virussen (onder andere cytomegalie-, mononucleosis-, hepatitis- en reovirus) wordt een oorzakelijk verband met juveniele diabetes gesuggereerd, zij het minder overtuigend (onder andere Jenson et al., 1980). Over de

wijze waarop virusinfectie tot autoimmuunziekte leidt bestaan verschillende hypothesen (onder andere Plotz, 1983).

Met virusinfectie als oorzakelijke factor zouden de hoge incidentiewaarden op de lagere-schoolleeftijd te verklaren zijn, evenals de incidentiepieken in herfst en vroege winter die met name in de leeftijdsgroep van 5 tot 15 jaar in diverse buitenlandse onderzoeken worden aangetroffen (zie Gleason et al., 1982).

Ook van de gezamenlijke hierboven vermelde virussen is de betekenis als oorzaak van diabetes waarschijnlijk beperkt. De invloed is ook niet zodanig dat er bijvoorbeeld als gevolg van virale epidemieën belangrijke wisselingen in incidentie worden gemeld (Gamble, 1980).

Ook *niet-virale agentia* kunnen diabetes veroorzaken. Van streptozotoxine is acute bètaceldestructie en insuline-afhankelijke diabetes mellitus bekend. Bij sommige muizenstammen is dit duidelijk het geval, bij andere, ook bij dezelfde doseringen, minder duidelijk of niet (Like et al., 1976). Er zijn ook bij de mens aanwijzingen dat chemische middelen diabetes kunnen veroorzaken (Prosser et al., 1978).

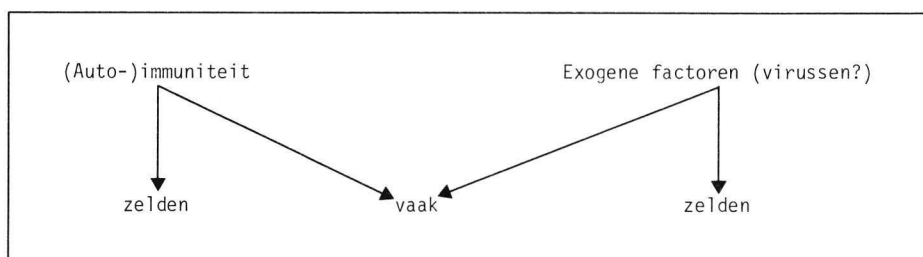
Patterson et al. (1983) vonden in Schotland een hogere incidentie in dunbevolkte gebieden dan in stedelijke agglomeraties. Als verklaring hiervoor sluiten zij zich aan bij dezelfde speculatie die wel wordt gebruikt om een mogelijke toename van diabetes bij jeugdigen te verklaren: Door de betere sociale omstandigheden en door de kleinere gezinnen gedurende de laatste decennia komen in westerse landen jonge kinderen later in aanraking met diverse virussen. Dit opschuiven in leeftijd is bijvoorbeeld van poliomyelitis bekend. Hierdoor treden diverse virusinfecties pas op op een leeftijd dat meer met autoimmuunstoornissen wordt gereageerd (North et al., 1977). In Denemarken werd echter geen verschil tussen stad en platteland gevonden (Christau et al., 1979).

Wat de invloed van socio-economische factoren betreft zijn de bevindingen eveneens niet eensluidend: In Montreal (West et al.,

1979) werd een hoge incidentie gevonden bij de kinderen van de groep met het hoogste inkomen; in Denemarken vonden Christau et al. (1979) het omgekeerde.

Samengevat wordt de oorzaak van diabetes type-I thans vooral gezocht in een samenspel van exogene factoren (vooral virusinfectie) en autoimmunitet, en dit op basis van erfelijke predispositie. Bij een uitgesproken immuunstoornis zou aantasting van de bèta-cellen reeds zonder virusinfecties kunnen plaatsvinden en omgekeerd zou bij bepaalde virusinfecties insulitis in zodanige mate kunnen optreden dat ook zonder immunologische activiteit diabetes volgt. In de meeste gevallen zouden beide factoren een rol spelen (Irvine, 1977; zie figuur 1.1).

Figuur 1.1. Aetiologie van type I-diabetes volgens Irvine (1977)
Aetiology of type I diabetes according to Irvine (1977)



1.3 Het doel van het onderzoek

De landelijke werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd'* verzocht het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg-TNO een onderzoek uit te voeren naar de incidentie van diabetes bij jeugdigen. Als doel van het onderzoek

* Voor de samenstelling van de werkgroep zie bijlage 1.

werd gesteld meer inzicht te verkrijgen in de huidige Nederlandse incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus op de leeftijd van 0 tot en met 19 jaar, onderscheiden naar geslacht en naar leeftijd en in de verdeling van de nieuwe gevallen over de maanden van het jaar en over de landkaart van Nederland.

Redenen om dit onderzoek te verrichten waren:

- Uitgangswaarden zijn nodig om een eventuele toe- of afname van de ziekte te kunnen constateren. In verschillende westelijke landen wordt een toenemende incidentie gedurende de laatste decennia gemeld (onder andere in Noorwegen (Ustvedt et al., 1977), delen van de Verenigde Staten (North et al., 1977), in Finland (Åkerblom et al., 1981) en in Schotland (Patterson et al., 1983). Een toeneming van de incidentie werd daarbij niet bewezen omdat bij vroeger incidentieonderzoek een hogere mate van onderreportering zeer wel mogelijk was. In Nederland vormt de stijging van de prevalentie bij gekeurden voor de dienstplicht een argument voor een toeneming van de incidentie, dat wil zeggen voor een stijging van het aantal nieuwe gevallen van diabetes in de leeftijdsklasse van 0 tot 18 jaar gedurende de voorgaande 18 jaren (zie tabel 1.2).

Tabel 1.2. Aantal gevallen van diabetes mellitus per 1000 manlijke gekeurden voor de dienstplicht (leeftijd 18 jaar)¹
*Number of cases of diabetes mellitus per 1000 medically examined male military service recruits (aged 18)*¹

jaarklassen	‰
1960 - 1964	0,99
1965 - 1969	1,26
1970 - 1974	1,55
1975 - 1979	1,72

Het keuringsprotocol is in deze jaren niet veranderd, evenmin de mortaliteit aan diabetes vóór de keuringsleeftijd, want deze bedroeg voor 0-19-jarigen in de vijfjaars-

klassen tussen 1950 en 1980 respectievelijk 2,6; 2,1; 2,0; 2,7; 2,4 en 1,5 per 100.000/jaar. (In de jaren 1945-1949 was de mortaliteit hoger, namelijk 5,9 per 100.000/jaar; dit kan een geringe invloed hebben gehad op de prevalentie van de gekeurden van de lichten 1960-1964) (Centraal Bureau voor de Statistiek, 1946-1981; Vaandrager, 1979).)

- De vraag hoe de incidentie in Nederland zich verhoudt tot die in andere landen waar gegevens hieromtrent bekend zijn. De indruk bestaat dat de incidentie in meer noordelijke landen hoger is dan in zuidelijker gebieden (Lestrade, 1979). Zo wordt in Finland bij de 0-14-jarigen een incidentie gevonden van bijna 30 per 100.000 per jaar; in Zweden en Noorwegen is dit getal $\pm$ 20 en in Denemarken 14 (Christau et al., 1981). In meerdere zuidelijker gelegen gebieden worden waarden rond de 10 gemeld, in Frankrijk zelfs beneden de 5 (Lestrade et al., 1977). De moeilijkheid bij de interpretatie van deze waarnemingen is dat de gevonden waarden vaak weinig betrouwbaar zijn en daardoor moeilijk met elkaar zijn te vergelijken.
- Vanuit het oogpunt van gezondheidszorgvoorzieningen is het van belang te weten hoeveel jeugdigen met diabetes er thans zijn en hoeveel er in de naaste toekomst zijn te verwachten; uit incidentiewaarden is een schatting van de prevalentie mogelijk.
- Voorts kunnen incidentiegegevens bijdragen tot verbetering van het inzicht in de oorzakelijke factoren; diepgaander aetiologisch onderzoek in regio's kan ook beter plaatsvinden indien basale incidentiegegevens van het betreffende gebied bekend zijn.

2. METHODE EN UITVOERING VAN HET ONDERZOEK

2.1 Enquête onder kinderartsen en internisten

Daar het te verwachten is dat vrijwel alle jeugdigen, die voor het eerst met insulinetherapie beginnen, onder behandeling komen van klinisch werkzame kinderartsen of internisten werd gekozen voor een enquêtering onder al deze specialisten in geheel Nederland. De keuze van het gehele land hing samen met het te verwachten kleine incidentiegetal (tussen 5 en 30 per 100.000) en ook met het gegeven van het grote aantal binnenlandse verhuizingen. Alle nieuwe diabetespatiënten van genoemde specialisten zijn opgenomen in een klinisch en/of poliklinisch registratiesysteem. Het leek mogelijk om de gegevens retrospectief te verkrijgen, hetgeen de snelheid van het onderzoek ten goede zou komen. Het onderzoek werd beperkt tot de nieuwe gevallen van insulineafhankelijke diabetes in 1978, 1979 en 1980. Een periode van drie jaren werd gekozen omdat een kortere periode waarschijnlijk te kleine aantallen zou geven en een grotere periode die verder in het verleden teruggaat de onnauwkeurigheid zou verhogen en ook een grotere belasting zou betekenen voor de geënquêteerde specialisten.

Om een zo hoog mogelijke respons te krijgen moesten de vragen eenvoudig en beperkt in aantal zijn. Om de incidentie in de toekomst te kunnen volgen was het van belang de methode van onderzoek zodanig te kiezen dat deze in de toekomst op dezelfde wijze herhaald zou kunnen worden.

Gevraagd werd naar het geslacht, de geboortedatum, de datum van de eerste insulineinjectie en de woonplaats op het moment van deze injectie. Tevens werden initialen gevraagd om te voorkomen dat eenzelfde patiënt twee maal in het bestand zou voorkomen. Niet gevraagd werd of de betreffende patiënten oorspronkelijk van bui-

ten Nederland afkomstig waren*. In bijlage 2a is het enquêteformulier en het begeleidende schrijven opgenomen. Dit begeleidende schrijven werd behalve door de NIPG-projectleider mede ondertekend door de voorzitters van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en van de Nederlandse Internistenvereniging.

In september/oktober 1980 werd een *proefonderzoek* gehouden onder acht kinderartsen en zeven internisten, waaruit bleek dat het nagaan van de dossiers van de niet klinisch opgenomen kinderen soms erg lastig was. Dit was speciaal het geval bij de internisten omdat deze - wegens het minder acute beloop van de aandoening op oudere leeftijd - meer van deze patiënten onder behandeling kregen. Ook is het totale aantal patiënten met diabetes dat onder behandeling van de internist is aanzienlijk groter dan dat onder die van de kinderarts.

Voor de klinische dossiers kon door de specialisten veelal de hulp worden ingeroepen van de Stichting Medische Registratie (SMR), waarbij op 1 januari 1980 95% van de Nederlandse ziekenhuizen was aangesloten. Wat de uitsluitend poliklinisch behandelde patiënten betreft kon een juiste opgave door sommige specialisten pas worden gewaarborgd als alle jongeren met diabetes de polikliniek waren gepasseerd, hetgeen een termijn van ongeveer drie maanden inhield. In het begeleidend schrijven werd dit besproken en werd een kaartje ten behoeve van de polikliniek bijgesloten.

De enquête werd in januari en februari 1981 verzonden aan elke klinisch werkzame kinderarts en internist. Er werd uitgegaan van de gegevens van het Nationaal Ziekenhuis Instituut (1980) en van

* De incidentie van juveniele diabetes zou bij mediterrane landen lager zijn dan bij de bevolking van noordelijker landen (Lestrade, 1979). Het aantal gastarbeiders onder de bevolking vormde in 1979 6,1% van de 0-19-jarigen en 7,2% van de 0-14-jarigen (Centraal Bureau voor de Statistiek, 1981). Het aantal personen uit Suriname en de Antillen, met de Nederlandse nationaliteit, bedraagt naar schatting 1% van de totale populatie; hoe groot hun kindertal is is niet bekend, vermoedelijk meer dan 1% van de populatie jeugdigen.

het Geneeskundig Adresboek voor Nederland (1980/81) en wat de kinderartsen betreft ook van het adressenbestand van voorgaande NIPG-enquêtes. De mutaties van de adressen werd bijgehouden met behulp van de advertenties in Medisch Contact van de laatste jaren. Ter verdere correctie werd op het enquêteformulier ook gevraagd na te gaan of de voorgetypte namen van de andere kinderarts(en) c.q. internist(en) in het betreffende ziekenhuis juist waren en eventuele wijziging of aanvulling te geven (zie bijlage 2a). De specialisten in de universitaire klinieken werden via een centrale contactpersoon als groep benaderd, terwijl de specialisten in de algemene ziekenhuizen afzonderlijk werden aangeschreven. Omdat het vooral in de grotere ziekenhuizen veel voorkomt dat één of enkele leden van een maatschap alle maatschapspatiënten met diabetes behandelen werd met de tweede B-vraag geïnformeerd in hoeverre het formulier mede namens één of meer collega's werd ingevuld.

In totaal werden 660 internisten en 263 kinderartsen in 181 verschillende algemene ziekenhuizen en het universitaire ziekenhuis in Maastricht aangeschreven. Na éénmaal schriftelijk te hebben gerappelleerd (bijlage 2b) en na een opwekking in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (bijlage 2c) werden alle niet-responderende artsen telefonisch benaderd. Deze intensieve manier om gegevens te verkrijgen heeft ertoe geleid dat per 1 september 1981 in de algemene ziekenhuizen alle (!) kinderartsen en 641 (= 97%) internisten hun gegevens hadden opgestuurd. Van alle universiteitsklinieken werden, via de centrale personen, de gegevens ontvangen; het betrof acht interne en zeven pediatrie klinieken. Voorts werden van de twee niet-universitaire kinderziekenhuizen (het Juliana-kinderziekenhuis in Den Haag en het Emma-kinderziekenhuis in Amsterdam) de gegevens centraal verkregen.

2.2 Enquête onder leden van de Diabetes Vereniging Nederland (ascertainmentonderzoek)

Omdat een enquête geen inzicht geeft in de volledigheid van de informatie wordt de laatste jaren de noodzaak betoogd van zogenaamd 'ascertainmentonderzoek' (Gamble, 1980; Åkerblom et al., 1981). Hierbij wordt via een andere ingang de doelpopulatie (of een deel ervan) onderzocht en wordt nagegaan in hoeverre de gegevens uit de ene groep overeenstemmen met die uit de andere en in hoeverre deze volledig zijn; zo kunnen bijvoorbeeld de gegevens van personen met diabetes verkregen uit de registratie van ziekenhuizen worden vergeleken met op naam geregistreerde insuline-recepten (Åkerblom et al., 1981). Het meervoudig onderzoeken van dezelfde populatie met behulp van tellingen met teruglegging wordt in de Angelsaksische literatuur 'multiple recapture census' genoemd, in geval van twee onderzoeken 'capture/recapture census' (Bishop et al., 1978). (Een methode die wel gebruikt wordt om de visstand in een bepaald deel van de zee te bepalen.) Daarbij wordt aangenomen dat de populatie in onderzoek 'gesloten' is, dat wil zeggen dat geen veranderingen optreden tengevolge van sterfte, emigratie of immigratie. Ook wordt aangenomen dat de verschillende steekproeftellingen onafhankelijk van elkaar plaatsvinden.

In de Nederlandse situatie werd gekozen voor een benadering van de diabetespatiënten (of hun ouders) zelf, via een oproep in het aprilnr. 1981 van Diabc, het orgaan van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN) (Bijlage 3). Hierin werd gevraagd of de patiënten dezelfde persoonsgegevens wilden sturen als gevraagd was aan de specialisten. De patiënten moesten jonger zijn dan 20 jaar en de eerste insulineinjectie moest hebben plaatsgevonden in 1978, 1979 of 1980. Tevens werd bij de oproep gevraagd of de patiënten al dan niet onder behandeling stonden van een kinderarts of internist en wie dat was. Het zou immers mogelijk zijn dat er patiënten waren die niet onder behandeling kwamen van één van de beide specia-

lismen of dat een behandelend kinderarts of internist geen enquêteformulier toegezonden kreeg. Tussen medio april en 1 augustus 1981 werden de gegevens ontvangen van 305 patiënten die aan de gevraagde criteria voldeden.

De DVN heeft 35.000 leden verspreid over het gehele land, een relatief groot getal. Tabel 2.1 geeft de verdeling van de DVN-leden over de verschillende provincies.

Tabel 2.1. Leden van de Diabetes Vereniging Nederland; aantal per provincie op 1 januari 1981
Members of the Netherlands Diabetes Association; number per province on January 1st, 1981

provincie	DVN-leden absoluut	inwoners x 1000	DVN-leden per 1000 inwoners
Groningen	1817	557	3,26
Friesland	1181	589	2,01
Drente	897	422	2,13
Overijssel (incl. Z.IJ.P.)	2227	1103	2,02
Gelderland	3486	1709	2,04
Utrecht	2369	908	2,61
N-Holland	6700	2316	2,89
Z-Holland	7864	3107	2,53
Zeeland	1037	352	2,95
N-Brabant	5052	2072	2,44
Limburg	2004	1073	1,87
Nederland	34634	14208	2,44

Hieruit kan worden geconcludeerd dat de verdeling van de leden over de provincies in grote mate overeenstemt met die van de bevolking. Verwacht mag worden dat een behoorlijk deel van de doelgroep lid zal zijn van de vereniging en dat ook regionaal geen selectie zal plaats vinden wanneer via de DVN gegevens worden verzameld.

(Als ascertainmentbepaling werd aanvankelijk ook overwogen een vergelijking van de enquêtegegevens van kinderartsen en internisten met die van de continue registratie door de huisartsenpeilstations. Dit betreft echter slechts $\pm 1\%$ van de populatie, het-

geen voor het te verwachten incidentiegetal van juveniele diabetes te laag is. Bovendien zijn bij de peilstations alleen de gegevens aanwezig van de nieuwe gevallen van diabetes van 1980 en niet van 1978 en 1979.)

2.3 Onderzoek in de vier noordelijke provincies

Naast de aanmelding van de DVN-leden was voor de vier noordelijke provincies nog een andere 'double check' mogelijk. In 1978 is vanuit het academisch ziekenhuis in Groningen een incidentieonderzoek naar Diabetes van 0-14 jaar gestart onder leiding van Prof. Dr N.M. Drayer. In het eerste jaar zijn de gegevens verzameld door de ziekenhuizen aldaar te bezoeken; in de twee volgende jaren werd het onderzoek voor het grootste deel schriftelijk herhaald. Het was mogelijk over dit bestand te beschikken in het kader van het landelijk onderzoek.

Van de eerste en voorlopige resultaten van het onderzoek werd in 1981 en in 1982 verslag uitgebracht (Vaandrager & Veenhof, 1981 en 1982).

3. BEPALING VAN DE INCIDENTIE

3.1 De beantwoording van de enquêtes

Enquête onder kinderartsen en internisten

In januari/februari 1981 zijn de gegevens van patiënten met insuline-afhankelijke diabetes gevraagd aan alle klinisch werkzame kinderartsen en internisten in Nederland. De gevraagde gegevens werden voor 1 september 1981 ontvangen van alle aangeschreven kinderartsen en van alle universitaire kinderklinieken (benevens de twee niet-universitaire kinderziekenhuizen); zij rapporteerden over 856 diabetespatiënten. Ook van alle interne universiteitsklinieken werden de gegevens ontvangen en van 97% van de persoonlijk aangeschreven internisten, met de aanmelding van 415 patiënten. In totaal werden aldus 1271 patiënten aangemeld, die in 1978, 1979 of 1980 insuline-afhankelijk zijn geworden en op dat moment jonger dan 20 jaar waren.

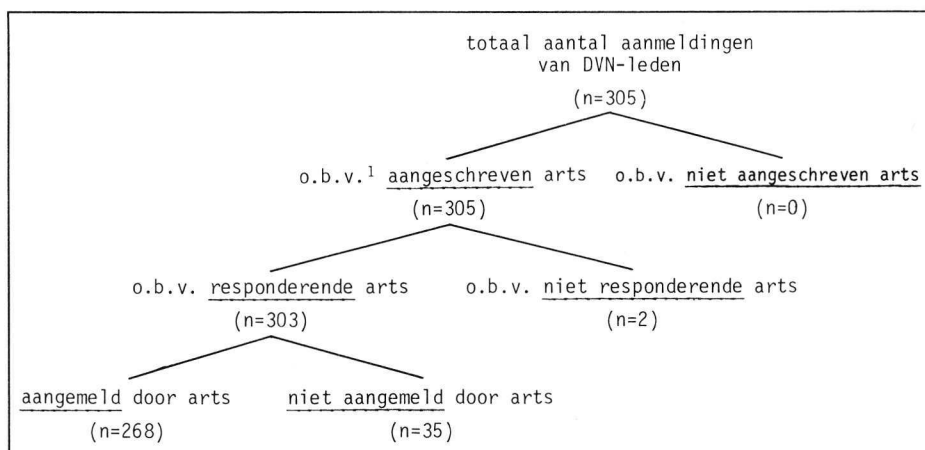
Hoewel de aanmelding zeer groot was, zal de rapportering van het aantal nieuwe diabetespatiënten in die periode niet volledig zijn geweest. Een drietal oorzaken zijn theoretisch hiervoor aan te wijzen: Allereerst is het mogelijk dat de aangeschreven en responderende artsen niet volledig waren in hun aanmelding van de patiënten. Zo kunnen patiënten zijn gemist bij het nazoeken van het archief. Ten tweede zijn een aantal specialisten wel aangeschreven voor het onderzoek, maar hebben zij niet geantwoord zodat hun patiënten buiten de aanmelding bleven. Dit aantal zal echter zeer gering zijn, gezien het kleine aantal specialisten dat niet respondeerde. Tot slot kan het voorkomen dat diabetespatiënten werden behandeld door artsen, die niet zijn aangeschreven met het verzoek deel te nemen aan het onderzoek. Een indruk van het relatieve belang van deze bronnen van onvolledigheid kon worden verkregen uit de respons op de enquête onder de leden van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN).

Enquête onder DVN-leden

In totaal hebben 305 diabetespatiënten zich aangemeld via de oproep in Diabc, het orgaan van de DVN. Zij waren jonger dan 20 jaar en waren insuline-afhankelijk sinds 1978, 1979 en 1980. Zij bleken allen onder behandeling van specialisten die waren verzocht deel te nemen aan het onderzoek.

In figuur 3.1 is de aanmelding uitgesplitst over de verschillende bronnen van onvolledigheid in de aanmelding door de specialisten.

Figuur 3.1. De DVN-aanmelding naar de verschillende soorten van aangeschreven en responderende artsen
Cases reported by the Netherlands Diabetes Association by type of approached and responding physicians



¹ o.b.v.= onder behandeling van

Het blijkt dat van de 1271 diabetespatiënten die door de specialisten waren aangemeld, 268 zich via de oproep in Diabc meldden. Dit is een meldingspercentage van 21%, een voor de methodiek relatief groot getal.

De mate van volledigheid van de gegevens van de specialisten kan worden uitgedrukt in het ascertainmentpercentage. Van de 305 DVN-leden zijn 268 patiënten tevens door de specialisten aangemeld. Het ascertainmentpercentage is dus 88%, hetgeen betekent dat 12% van de patiënten niet zijn aangemeld door de specialisten.

(Voor de 0-14-jarigen bedraagt het ascertainmentpercentage 90%.)
37 Van de 305 DVN-patiënten kwamen niet in de specialistengegevens voor. Van deze 37 meldingen waren er twee afkomstig van specialisten die niet hadden geantwoord en 35 van degenen die wel respondeerden. Bij schriftelijke navraag aan de laatsten (zie bijlage 4) bleken in 32 gevallen de gegevens van de kant van de patiënten juist te zijn; van de overige drie niet-aangemelde patiënten was dit niet na te gaan.

Onderzoek in de vier noordelijke provincies

Het was ook mogelijk de specialistengegevens van de vier noordelijke provincies (Friesland, Groningen, Drente, Overijssel, inclusief de polders) te vergelijken met de gegevens van een apart incidentieonderzoek in deze provincies. Laatstgenoemd onderzoek werd onder leiding van Prof.Dr N.M. Drayer verricht vanuit het Academisch Ziekenhuis te Groningen, met persoonlijk bezoek aan de ziekenhuizen, en betrof nieuwe diabetespatiënten van 0-14 jaar. Het aantal van deze patiënten in de jaren 1978-1980 bedroeg 168; daarvan bleken er 144 wel en 24 niet in het landelijk specialistenbestand aanwezig te zijn. Het ascertainmentpercentage bedroeg op grond van deze controle derhalve 86, een percentage dat in dezelfde orde van grootte ligt als dat verkregen met de DVN-enquête in de vier noordelijke provincies (voor de 0-14-jarigen 88%). Dit gegeven steunt de veronderstelling dat de via de DVN bepaalde graad van volledigheid juist is.

Conclusies betreffende de non-respons

Door de goede respons van de DVN-leden en mede door de goede overeenstemming van de twee onafhankelijk van elkaar bepaalde maten van volledigheid van de gegevens van de specialisten, mag worden verondersteld dat de verdeling van de DVN-respons over de verschillende categorieën behandelende artsen representatief is voor de totale populatie diabetespatiënten. Dit leidt tot de volgende conclusies ten aanzien van het specialistenbestand:

- Uitgaande van de situatie dat iedere diabetespatiënt die begint met een insulinetherapie wordt behandeld door een kinderarts of internist (bij alle 305 DVN-leden was dit het geval), lijkt de namenlijst van deze specialisten zeer volledig te zijn geweest. Ieder DVN-lid heeft immers gezegd te worden behandeld door een arts, die aangeschreven bleek te zijn voor dit onderzoek.
- Weinig aanmeldingen worden gemist door het niet responderen van de aangeschreven specialisten. Dit is in overeenstemming met de bevinding dat alle kinderartsen en ruim 97% van de internisten, patiënten hebben aangemeld. Van de 305 DVN-leden waren er 99 onder behandeling van een internist. Op grond van het percentage non-respons onder de internisten mag worden verwacht dat $\pm$ drie DVN-leden niet zouden zijn aangemeld door de internisten; dit bleken er twee te zijn.
- De grootste bron van onvolledigheid blijkt te worden gevormd door het missen van patiënten bij het opzoeken in de klinische en poliklinische archieven; ongeveer 12% van de patiënten werden op deze manier door de responderende artsen niet aangemeld; voor de 0-14-jarigen bedroeg dit percentage 10.

3.2 Het schatten van de omvang van een populatie

De onderzoeksopzet is in tabel 3.1 schematisch weergegeven in een 2 X 2 kruistabel met één lege cel.

Onder de voorwaarde dat de aanmelding door de DVN-leden onafhankelijk is van die door de behandelende specialisten kan een schatting worden gemaakt van het ontbrekende deel van de totale aanmelding (Bishop, 1978).

Tabel 3.1. Het aantal nieuwe patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus in de twee bestanden (specialisten en patiënten/DVN-leden), in symbolen
The number of new patients with insulin-dependent diabetes mellitus in the two files (physicians and patients/members DVN), in symbols

2e bestand \ 1e bestand	aangemeld via DVN	niet aangemeld via DVN	totaal
aangemeld door de specialisten	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
niet aangemeld door de specialisten	n_{21}		
totaal	n_{+1}		

Als P_{1+} de kans aangeeft dat een patiënt in de eerste telling (het specialistenbestand) aanwezig is en P_{+1} de kans dat een patiënt in de tweede telling (het DVN-bestand) komt, dan zijn de schattingsformules daarvan:

Voor de ascertainmentfractie:

$$P_{1+} = \frac{n_{11}}{n_{+1}} \quad (3.1),$$

voor de meldingsfractie:

$$P_{+1} = \frac{n_{11}}{n_{1+}} \quad (3.2).$$

Bij onafhankelijkheid is de kans dat een patiënt in beide bestanden aanwezig is gelijk aan:

$$P_{11} = P_{1+} \cdot P_{+1} \quad (3.3),$$

dat wil zeggen dat:

$$\frac{n_{11}}{N} = \frac{n_{11}}{n_{+1}} \cdot \frac{n_{11}}{n_{1+}} \quad (3.4).$$

Hieruit volgt de schattingsformule van de omvang van de populatie (N):

$$N = \frac{n_{+1} \cdot n_{1+}}{n_{11}} \quad (3.5).$$

Wanneer de twee kansen (3.1) en (3.2) samenhangen, zijn de beide tellingen niet onafhankelijk. Dit betekent dat er een factor is die samenhangt met zowel de kans dat een element zich in het ene bestand als met de kans dat een element zich in het andere bestand bevindt. Dit betekent dat het onderzoeksmateriaal heterogeen is van samenstelling en dat een betere schatting van de omvang van de populatie kan worden verkregen door de groep in subgroepen (i) in te delen. De som van de schattingen van de omvang van de deelpopulaties is dan een zuivere schatter van de totale omvang.

In formule:

$$N = \sum_i N_i = \sum_i \frac{n_{1+i} n_{+1i}}{n_{11i}} \quad (3.6).$$

Uitdrukking (3.6) wil zeggen dat de totale groep, zoals is gepresenteerd in tabel 3.1 wordt opgesplitst over de verschillende niveaus van factor i en dat per niveau de omvang wordt geschat met behulp van formule (3.5).

Tot slot worden de schattingen bij elkaar opgeteld.

Formule (3.6) is nu uit te drukken in een vorm met de ascertainmentfractie:

$$N = \sum_i \frac{n_{1+i}}{P_{1+i}} \quad (3.7),$$

en in de vorm met de meldingsfractie:

$$N = \sum_i \frac{n_{+1i}}{P_{+1i}} \quad (3.8).$$

Wanneer nu alleen het meldingspercentage (= fractie X 100%) van factor i afhangt, dan is de uitdrukking (3.7) te herleiden tot:

$$N = \frac{1}{P_{1+}} \sum_i n_{1+i} = \frac{1}{P_{1+}} \cdot n_{1++} \quad (3.9)$$

Deze uitdrukking is dus niet meer afhankelijk van factor i, zodat daarmee geen rekening behoeft te worden gehouden. Eenzelfde

redenering geldt wanneer alleen het ascertainmentpercentage van factor i afhangt. In beide gevallen zijn de groepen onafhankelijk van elkaar tot stand gekomen. Wanneer echter zowel het ascertainmentpercentage als het meldingspercentage van factor i afhangen, is er een correlatie tussen de beide percentages en in dat geval kan uitdrukking (3.6) niet zonder inachtneming van factor i worden berekend.

De suggestie om het materiaal op te splitsen in kleinere meer homogene groepen is ook gedaan door Sekar et al., (1949). Zij toonden aan dat een positieve correlatie tussen de beide kansen (ascertainment- en meldingsfracties) leidt tot onderschatting van de omvang van de totale populatie, en een negatieve correlatie leidt tot een overschatting van de geschatte omvang.

Verder gaven zij een uitdrukking voor de standaardafwijking van de beide kansen. Voor de ascertainmentfractie is de schattingsformule van de standaardafwijking:

$$s_D(P_{1+}) = \sqrt{\frac{n_{11}}{n_{+1}^2} \left(1 - \frac{n_{11}}{n_{+1}}\right) \left(1 - \frac{n_{11}}{n_{1+}}\right)} \quad (3.10),$$

en voor de meldingsfractie is deze formule:

$$s_D(P_{+1}) = \sqrt{\frac{n_{11}}{n_{+1}^2} \left(1 - \frac{n_{11}}{n_{+1}}\right) \left(1 - \frac{n_{11}}{n_{1+}}\right)} \quad (3.11).$$

3.3 De berekening van de incidentie

Het begrip incidentie

De incidentie van een ziekte kan worden gedefinieerd als het aantal nieuwe gevallen dat zich gedurende een bepaalde periode in een bepaalde groep personen voordoet, gedeeld door het totale aantal personen waaruit deze groep bestaat. Veelal wordt deze maat uitgedrukt per 1000 of 100.000 personen.

Ten aanzien van de incidentie worden wel twee maten onderscheiden, namelijk het incidentierisico (de kans dat een individu dat bij

de aanvang van het onderzoek ziektevrij is vóór het einde van de onderzoeksperiode de ziekte ontwikkelt) en de incidentierate (een maat voor de 'intensiteit' of de 'snelheid' waarmee verandering van ziektevrij naar ziekte plaatsvindt) (Schmitz et al., 1983). In dit onderzoek is de incidentierate van toepassing.

Onder de veronderstelling dat de incidentierate op elk moment in de onderzoeksperiode constant is, de populatiesamenstelling redelijk stabiel, en de betreffende ziekte tamelijk zeldzaam, kan deze incidentierate worden geschat door het aantal personen 'at risk' in het midden van de beschouwde periode. In deze vorm verschillen beide incidentiebegrippen nauwelijks meer van elkaar, zodat in het vervolg van dit rapport dan ook alleen zal worden gesproken over de incidentie (zie ook Rümke, 1983). Voor het totaal aantal personen 'at risk' is het gemiddelde berekend over de periode 1978-1980 uit de CBS maandstatistiek van Bevolking en Volksgezondheid voor de drie jaren.

Berekening

Alvorens de incidentie op voornoemde wijze te berekenen dient te worden nagegaan of het ascertainmentpercentage op enigerlei wijze samenhangt met het meldingspercentage. Hiertoe zijn verschillende subgroepen gevormd en is onderzocht of de meldingspercentages en de ascertainmentpercentages tussen deze subgroepen verschilden. De mate van homogeniteit van het onderzoeksmateriaal werd hierdoor onderzocht. Bij de enquêtes is geïnformeerd naar het soort specialisme waarbij de patiënt onder behandeling was, het geslacht, de leeftijd, de woonplaats en de datum van eerste insulineinjectie. De aantallen patiënten van de verschillende subgroepen in beide bestanden, met ascertainmentpercentage en meldingspercentage, staan vermeld in bijlage 5. Deze variabelen zijn met behulp van een χ^2 -toets gecontroleerd op afhankelijkheid met het ascertainmentpercentage en het meldingspercentage afzonderlijk. Tabel 3.2 geeft het resultaat van de toetsingen.

Tabel 3.2. Ascertainmentpercentages en meldingspercentages met standaarddeviaties, voor de verschillende subgroepen
Ascertainment percentages and reporting percentages with standard deviations for the different sub-groups

subgroepen	ascertain- mentper- centage S_D (%)		meldings- percen- tage S_D (%)	
1. <i>soort behandelend arts</i>	¹			
kinderarts	94	1,4	23	0,3
internist	75	4,0	18	0,9
2. <i>geslacht</i>				
man	87	2,3	21	0,6
vrouw	89	2,4	21	0,6
3. <i>leeftijd</i>	²		³	
0 - 4 jaar	98	1,7	27	0,5
5 - 9 jaar	89	2,9	25	0,8
10 - 14 jaar	88	3,0	19	0,6
15 - 19 jaar	79	4,6	17	1,0
4. <i>urbanisatiegraad</i>				
platteland	85	5,0	20	1,2
verstedelijkt	89	2,4	24	0,7
grote gemeente	88	2,5	19	0,5
5. <i>provincie</i>				
Groningen	80	11,7	15	2,2
Friesland	100	(-)	15	(-)
Drente	78	12,4	19	3,1
Overijssel + Z.IJ.P.	89	5,1	28	1,6
Gelderland	88	4,2	26	1,3
Utrecht	89	9,8	12	1,3
N-Holland	85	5,0	19	1,1
Z-Holland	85	3,5	22	0,9
Zeeland	90	8,5	20	1,9
N-Brabant	90	3,8	24	1,0
Limburg	100	(-)	19	(-)
6. <i>maand van 1e insulineinjectie</i>				
januari	68	8,6	15	1,9
februari	88	4,8	24	1,3
maart	95	4,4	18	0,8
april	94	5,5	19	1,1
mei	89	6,7	17	1,3
juni	92	4,6	24	1,2
juli	92	4,9	25	1,3
augustus	86	5,6	23	1,5
september	96	3,1	23	0,7
oktober	91	4,5	25	1,2
november	86	5,9	21	1,4
december	80	7,2	19	1,7
7. <i>jaar van 1e insulineinjectie</i>			⁴	
1978	85	3,5	18	0,7
1979	84	3,2	20	0,8
1980	93	2,0	25	0,5
gehele groep	88	1,7	21	0,4

¹ $\chi^2 (1) = 23,67 / p < 0,001$

² $\chi^2 (3) = 11,43 / p = 0,01$

³ $\chi^2 (3) = 10,01 / p = 0,02$

⁴ $\chi^2 (2) = 8,07 / p = 0,02$

Uit deze toetsing blijkt dat de variabelen geslacht, maand van eerste insulineinjectie, provincie en urbanisatiegraad niet van invloed waren op de aanmeldingen door DVN-leden en die door specialisten. Voor de variabelen 'jaar van eerste insulineinjectie', 'leeftijd' en 'soort specialist' was dit wel het geval:

- Wat betreft het jaar van eerste insulineinjectie bleek dat hoe recenter het jaar van begin van diabetes, des te vaker de patiënt zich zelf aanmeldde.
- Wat de leeftijd en de soort behandelend specialist betreft bleek dat bij jongere leeftijd de patiënten niet alleen zich zelf vaker opgaven, maar ook beter werden aangemeld door de specialisten en voorts dat de kinderartsen aanzienlijk vollediger waren in hun aanmelding (ascertainment 94%) dan de internisten, bij wie het ascertainmentpercentage 75 bedroeg.

Tabel 3.3 toont de relatie van het ascertainmentpercentage met de leeftijd voor de kinderartsen en de internisten afzonderlijk.

Tabel 3.3. De relatie van het ascertainmentpercentage (P_{1+}) met de leeftijd, naar soort behandelend arts
The relationship of the ascertainment percentage (P_{1+}) with age according to type of physician giving treatment

leeftijd (jaren)	kinderartsen		internisten	
	P_{1+}	$S_D(P_{1+})$	P_{1+}	$S_D(P_{1+})$
0 - 4	98	1,7	100	(-)
5 - 9	90	1,8	67	22,2
10 - 14	97	1,9	70	7,2
15 - 19	100	(-)	77	4,8

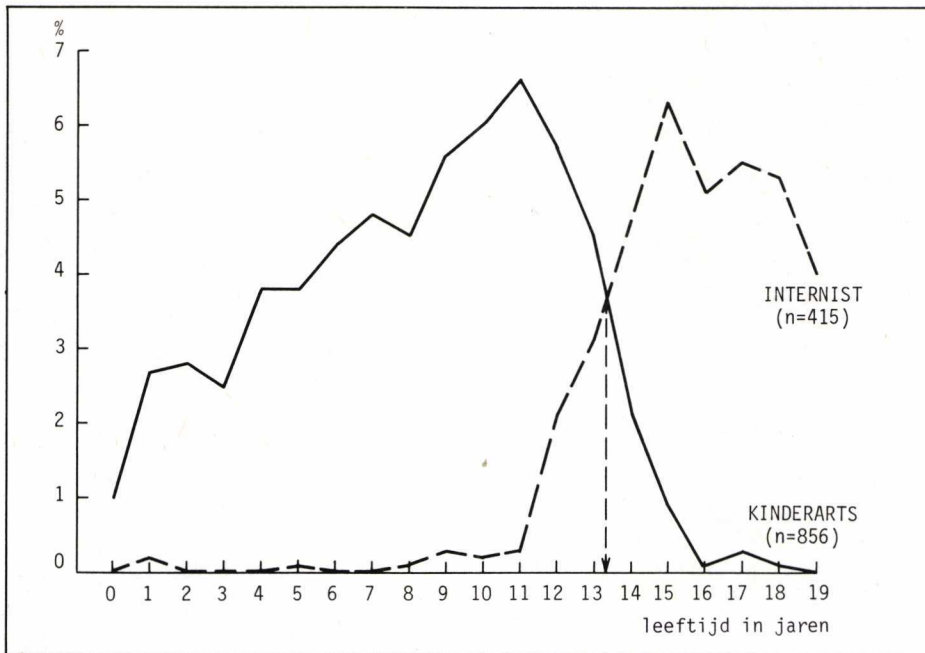
Binnen de beide soorten specialisten bleek de relatie van het ascertainmentpercentage met de leeftijd niet meer aanwezig te zijn. Per soort behandelend arts was dit percentage voor elke leeftijdsgroep dezelfde, hetgeen betekent dat de leeftijdsverdelingen van de diabetespatiënten zouden moeten verschillen tussen de specia-

listen. Dit is onderzocht:

Het bleek dat de gemiddelde leeftijd van de diabetespatiënten die bij een kinderarts onder behandeling waren ongeveer acht jaar was, en dat die leeftijd voor de patiënten van de internisten lag bij vijftien jaar.

Figuur 3.2 geeft een beeld van de leeftijdsverdelingen van de diabetespatiënten per soort behandelend arts.

Figuur 3.2. Procentuele verdeling van nieuwe diabetes-patiënten naar leeftijd (datum van 1e insulineinjectie) en soort behandelend arts (kinderarts of internist)
Percent distribution of new diabetes patients by age at 1st insulin injection and by kind of physician (paediatrician or internist)



De figuur laat zien dat weinig nieuwe patiënten reeds vóór hun 11e jaar bij een internist onder behandeling kwamen en dat weinigen zich door een kinderarts lieten behandelen met een leeftijd boven de vijftien jaar. De beide specialisten behandelden dus ieder aparte leeftijdsgroepen en, omdat ieder specialisme een eigen niveau van aanmelding van patiënten had, werden daardoor de

verschillende ascertainmentpercentages per leeftijdsgroep geïntroduceerd.

De leeftijd blijkt dus een factor, die op de bepaling van de incidentie van juveniele diabetes via de enquête onder de klinisch werkzame kinderartsen en internisten, en een enquête onder de DVN-leden verstorend zou kunnen werken. De leeftijd hangt samen met zowel het ascertainmentpercentage als met het meldingspercentage. De beide percentages zijn positief gecorreleerd, zodat een schatting van het totaal aantal nieuwe patiënten zonder de leeftijd in acht te nemen zou leiden tot een onderschatting van het totaal aantal en daarmee van de incidentie.

De berekeningen zouden moeten worden uitgevoerd per leeftijdsklasse. Een probleem daarbij is de keuze van de leeftijdsklassen. Dit kan worden vermeden door het materiaal op te splitsen naar kinderarts en internist; zij zijn immers de oorzaak van het verschil in ascertainmentpercentage tussen de leeftijdsgroepen. De aantallen nieuwe patiënten met insuline-afhankelijke diabetes (0-19 en 0-14 jaar; 1978-1980) zijn dan ook per soort specialist berekend; deze bedragen respectievelijk 1464 en 1072 (zie tabel 3.4).

Tabel 3.4. De berekening van het aantal nieuwe gevallen van insuline-afhankelijke diabetes mellitus (0-19 en 0-14 jaar) in de periode 1978-1980
Estimation of the number of new cases of insulin-dependent diabetes mellitus (age groups 0-19 and 0-14) in the period 1978-1980

soort specialist	aantal aangemeld door artsen (n_{1+})	aantal aangemeld via de DVN (n_{+1})	aantal patiënten in beide bestanden (n_{11})	geschat aantal nieuwe patiënten (N)
0 - 19 jaar				
kinderarts	856	206	194	909
internist	415	99	74	555
			totaal	1464
0 - 14 jaar				
kinderarts	837	202	190	890
internist	128	37	26	182
			totaal	1072

In Nederland waren er over de jaren 1978-1980 gemiddeld 4.457.788 personen van 0-19 jaar, waarvan 3.218.907 van 0-14 jaar (Centraal Bureau voor de Statistiek, 1979-1982)*. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes voor de leeftijdsgroep 0-19 jaar werd zodoende bepaald op 10,95 per 100.000 per jaar en voor de 0-14-jarigen op 11,10 per 100.000/jaar.

3.4 De nauwkeurigheid van de incidentieschatting

In hun publicatie hebben Sekar et al. (1949) een uitdrukking ontwikkeld voor de standaarddeviatie voor de schatting van de omvang van de populatie. Onder de voorwaarden dat de rand-totalen n_{+1} , n_{1+} en N gefixeerd waren kwamen zij tot de schattingsformule:

$$s_D(N) = \sqrt{\frac{n_{1+} \cdot n_{+1}}{n_{11}} \left(\frac{n_{1+}}{n_{11}} - 1 \right) \left(\frac{n_{+1}}{n_{11}} - 1 \right)} \quad (3.12).$$

In het geval dat de totale omvang een som is van de omvangsschattingen in subgroepen is de totale standaarddeviatie gelijk aan:

$$s_D(N) = \sqrt{\sum_i s_D^2(N_i)} \quad (3.13).$$

De resultaten van tabel 3.4 kunnen dus hiermee worden uitgebreid. Tabel 3.5 geeft het eindresultaat.

* De gemiddelde bevolking is berekend door eenmaal de bevolkingsaantallen van 1.1.1978 en 1.1.1981 en twee maal die van 1.1.1979 en 1.1.1980 bij elkaar op te tellen en dit totaal te delen door zes. Op deze wijze werden effecten van een eventuele verdeling in de toe- of afname van het aantal kinderen in deze periode zoveel mogelijk geëlimineerd.

Tabel 3.5. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus (0-19 en 0-14 jaar; 1978-1980) met de nauwkeurigheid van de schattingen
The incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (0-19 and 0-14 years; 1978-1980) and the accuracy of the estimates

soort specialist	aantal nieuwe patiënten in 1978 - 1980		incidentie per 100.000/jaar	
		S_D		S_D
<i>0 - 19 jaar</i>				
kinderarts	909	14	6,80	0,10
internist	555	29	4,15	0,22
totaal	1464	33	10,95	0,24
<i>0 - 14 jaar</i>				
kinderarts	890	14	9,22	0,14
internist	182	17	1,88	0,18
totaal	1072	22	11,10	0,23

De omvang van de groep patiënten die door de kinderartsen werd behandeld kon zeer nauwkeurig worden geschat. De totale variabiliteit van de incidentie wordt dan ook voornamelijk bepaald door de internisten. Het werkelijk aantal nieuwe diabetespatiënten dat in de jaren 1978-1980 is gestart met insulinetherapie zal dus liggen tussen de 1398 en 1530 (dat is het 95% betrouwbaarheidsinterval), met een verwachtingswaarde van 1464. Per 100.000 personen van 0-19 jaar is de incidentie gelijk aan 10,95 per jaar met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 10,47 tot 11,43. Per 100.000 personen van 0-14 jaar is de incidentie 11,10 per jaar met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 10,64 tot 11,56. In absolute getallen zijn dat respectievelijk 488 (466-510) 0-19-jarige en 357 (343-372) 0-14-jarige nieuwe gevallen per jaar.

4. RELATIE VAN DE INCIDENTIE MET VERSCHILLENDE FACTOREN

4.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt nagegaan hoe en in welke mate de incidentie is gerelateerd aan de leeftijd en het geslacht van de patiënten, de geografische spreiding, de urbanisatiegraad en het seizoen van optreden. Een vergelijking met de bevindingen in het buitenland besluit het hoofdstuk.

Zoals in de voorgaande hoofdstukken werd aangegeven is het met de ascertainmentmethodiek, waarbij dezelfde gegevens aan twee onafhankelijke bronnen worden gevraagd, mogelijk om de gegevens met elkaar te vergelijken, zodat een indruk kan worden verkregen van de mate van bruikbaarheid hiervan. Het bleek dat de persoonsgegevens van de diabetespatiënten door de aanmeldende specialisten goed werden gemeld. Ook de opgave van de patiënten van de datum van de eerste insulineinjectie stemde overeen met wat de behandelende artsen hadden genoteerd. In twee gevallen was de maand van eerste insulineinjectie verschillend; in dat geval werd aangenomen dat de registratie van de behandelend artsen juist was. In één geval was de maand van eerste insulineinjectie niet meer te achterhalen. Indien een patiënt zowel door een kinderarts als door een internist werd opgegeven is de aanmelding van de kinderarts in het bestand opgenomen, onder de veronderstelling dat het kind op het moment van eerste insulineinjectie onder behandeling van de kinderarts was.

In plaats van de woonplaats van de patiënt is door de artsen soms de plaats van het ziekenhuis genoteerd. Voor de indeling naar provincie zal dit veelal geen gevolgen hebben; met betrekking tot de urbanisatiegraad kunnen de grote gemeenten iets meer oververtegenwoordigd zijn ten koste van het platteland of verstedelijkt gebied daar ziekenhuizen meer in grotere gemeenten worden aangetroffen.

4.2 Incidentie naar leeftijd en naar geslacht

De incidentie naar leeftijd en naar geslacht is berekend op de wijze zoals aangegeven in paragraaf 3.3.

In tabel 4.1 worden de driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar naar geslacht weergegeven voor de gehele groep (0-19 jaar).

Tabel 4.1. De driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar naar geslacht (0-19 jaar; 1978-1980)¹
The three-year incidence and the incidence per 100.000 inhabitants per year according to sex (0-19 years; 1978-1980)¹

	aantal nieuwe gevallen in 1978 - 1980 S_D		incidentie per 100.000 inwoners/jr S_D	
<i>mannen</i>				
kinderartsen	498	13,0		
internisten	292	18,7		
totaal	790	22,8	11,55	0,33
<i>vrouwen</i>				
kinderartsen	411	5,5		
internisten	265	23,7		
totaal	676	24,3	10,35	0,37

¹ Gemiddelde bevolking per jaar voor mannen : 2.279.975
voor vrouwen: 2.177.813 (CBS 1978-1981).

Bij jongens is de incidentie hoger dan bij meisjes (man/vrouw-verhouding 1,12). Dit verschil is significant bij een onbetrouwbaarheidsdrempel van 5%. Uitgedrukt in absolute getallen betekent dit dat er jaarlijks 38 jongens meer beginnen met insuline-behandeling dan meisjes (0-19 jaar). Voor de 0-14-jarigen bedraagt de man/vrouw-verhouding 1,05.

Tabel 4.2 toont de driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar naar geslacht en naar leeftijdsgroep.

Tabel 4.2. De driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar naar geslacht en naar leeftijdsgroep (1978-1980)¹
The three-year incidence and the incidence per 100,000 inhabitants per year according to sex and to age group (1978-1980)¹

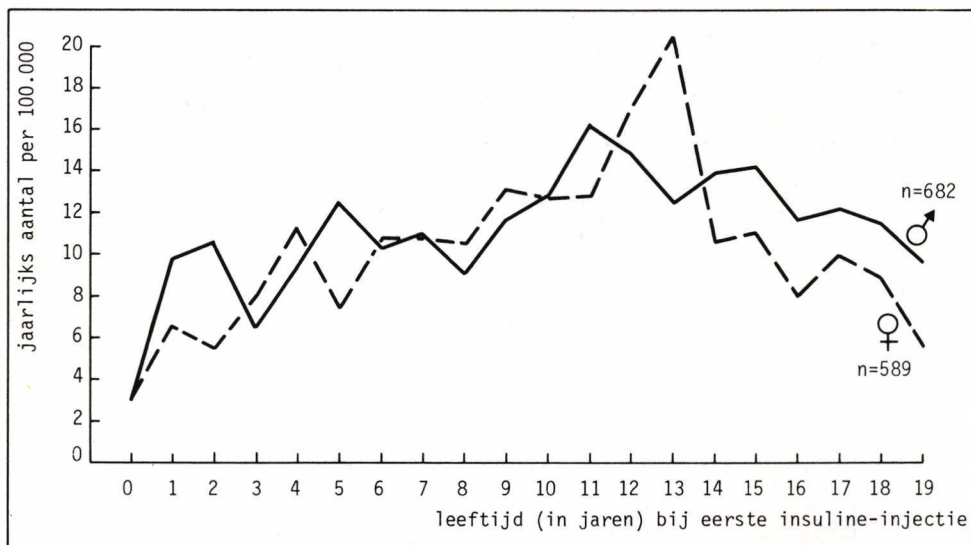
geslacht	kinderarts		internist		totaal		gemiddeld bevolkings- aantal per jaar (1978-1980)	incidentie per 100.000/ jr	
leeftijd (jaren)	aantal	S _D	aantal	S _D	aantal	S _D			S _D
<i>jongens</i>									
0 - 4	101	3,4	1	(-) ¹	102	3,4	456.327	7,45	0,25
5 - 9	200	11,9	2	(-) ¹	202	11,9	564.636	11,91	0,70
10 - 14	186	4,2	75	10,4	261	11,2	625.878	13,88	0,60
15 - 19	11	(-) ¹	217	16,5	228	16,5	633.133	11,98	0,87
<i>meisjes</i>									
0 - 4	80	(-) ¹	2	(-) ¹	82	(-) ¹	434.746	6,29	(-) ¹
5 - 9	156	3,3	8	4,9	164	5,9	539.960	10,11	0,36
10 - 14	168	6,1	98	14,7	266	15,9	597.359	14,84	0,89
15 - 19	8	(-) ¹	155	16,8	163	16,8	605.746	8,95	0,92

¹ Ascertainment 100%.

Zowel bij jongens als bij meisjes neemt de incidentie in de eerste drie vijfjaarsgroepen met de leeftijd toe; in de groep 15-19-jarigen is er een afnemning tot ± het niveau van de 5-9-jarigen.

Figuur 4.1 toont het verloop van de incidentie per jaar. (Om de incidentie per jaarklasse te berekenen is uitgegaan van een constante ascertainment bij kinderartsen van 94% en bij internisten van 75%; zie paragraaf 3.3.)

Figuur 4.1. Incidentie naar de leeftijd waarop de 1e insulineinjectie plaatsvond en naar geslacht
Incidence by age at 1st insulin injection and by sex

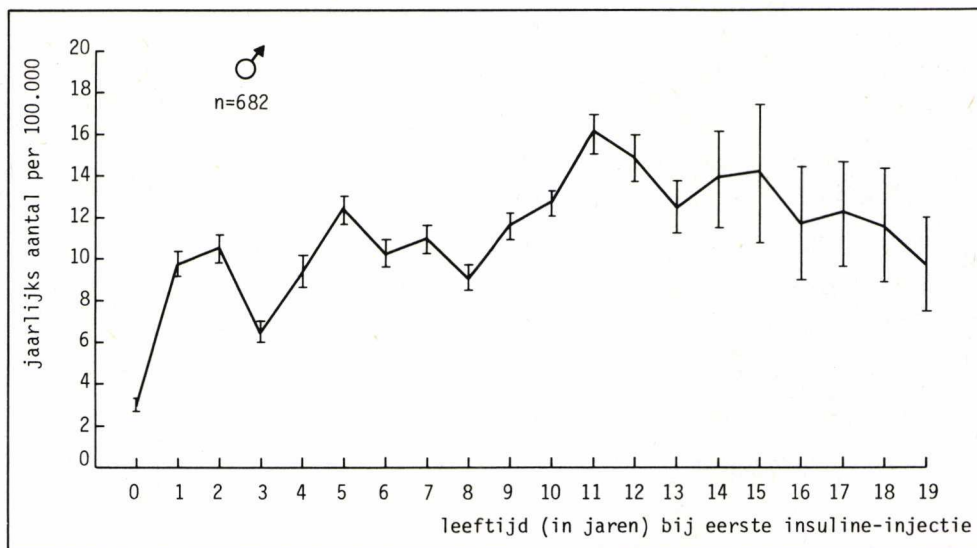


De curven naar beginleeftíjd tonen bij beide geslachten een toename vanaf de leeftijd van negen maanden tot het 12e à 15e jaar, daarna een daling. (Tussen de leeftijd van drie en negen maanden werd geen geval van insuline-afhankelijke diabetes gemeld, vóór de leeftijd van drie maanden drie zuigelingen.)

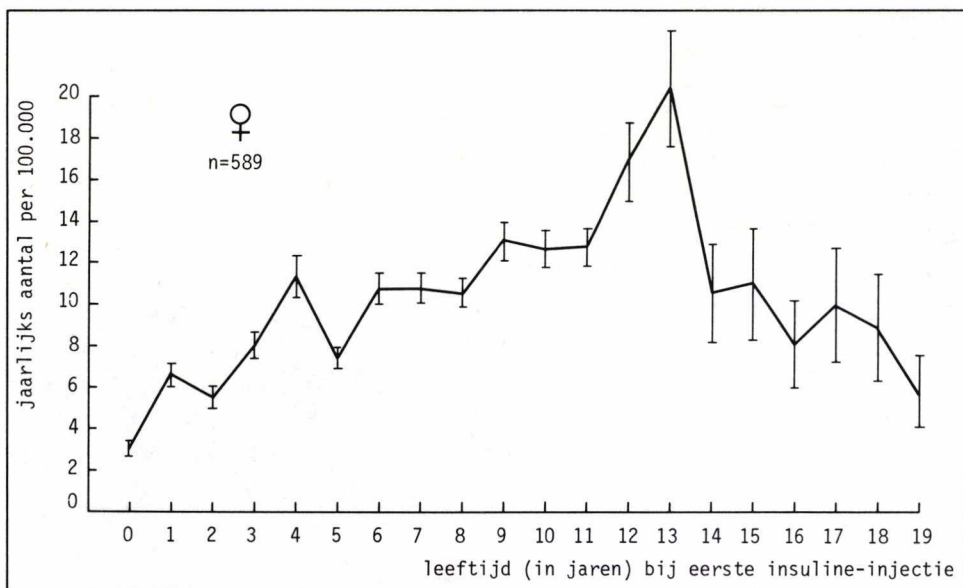
In vorm is er een verschil tussen de curven voor jongens en die voor meisjes, namelijk rond de puberteitsleeftíjd: de meisjes tonen een hoge piek op de leeftijd van 12 à 13 jaar, de jongens een lager en breder plafond tussen het 10e en 15e jaar.

In de figuren 4.2 en 4.3 wordt de incidentie naar beginleeftíjd voor jongens en meisjes afzonderlijk weergegeven, met standaarddeviatie.

Figuur 4.2. Incidentie naar de leeftijd waarop de 1e insulineinjectie plaatsvond bij jongens, met standaarddeviatie
Incidence in boys by age at 1st insulin injection, with standard deviation



Figuur 4.3. Incidentie naar de leeftijd waarop de 1e insulineinjectie plaatsvond bij meisjes, met standaarddeviatie
Incidence in girls by age at 1st insulin injection, with standard deviation



Duidelijk zichtbaar is de toename van de onnauwkeurigheid boven de beginleeftijd van 12 à 13 jaar.

4.3 Incidentie naar geografische spreiding

Om verschillen in geografische spreiding op te sporen werd de incidentie in de afzonderlijke provincies bepaald volgens de in hoofdstuk 3 beschreven methode. Tabel 4.3 geeft daarvan het resultaat. Hierbij werd ook nagegaan in hoeverre de gevonden incidenties overeenkwamen met de middels indirecte standaardisatie op leeftijd en geslacht verwachte incidenties; de gestandaardiseerde incidentieratio geeft de verhouding tussen de gevonden en verwachte incidentie weer.

Tabel 4.3. De driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar alsmede de gestandaardiseerde incidentieratio, naar provincie (0-19 jaar; 1978-1980)
The three-year incidence and the incidence per 100.000 inhabitants per year, as well as the standardized incidence ratio, by province (0-19 years; 1978-1980)

provincie	aantal nieuwe gevallen (1978-1980) S _D		gemiddeld be- volkingsaan- tal per jaar (1978-1980)	incidentie per 100.000 jr S _D		gestandaard- diseerde incidentie- ratio
Groningen	69	13,6	168.849	13,71	2,68	1,24
Friesland	74	(-) ¹	199.084	12,39	(-) ¹	1,13
Drente	45	6,5	138.469	10,83	1,56	0,98
Overijssel + Z.IJ.P.	116	22,4	373.362	10,35	2,00	0,95
Gelderland	165	9,5	559.490	9,82	0,57	0,81
Utrecht	76	9,2	283.803	8,93	1,08	0,90
N-Holland	226	14,5	670.000	11,23	0,72	1,03
Z-Holland	358	15,5	922.568	12,93	0,56	1,18
Zeeland	50	5,6	108.326	15,49	1,71	1,40
N-Brabant	199	10,0	694.505	9,59	0,48	0,87
Limburg	90	(-) ¹	338.733	8,85	(-) ¹	0,80

¹ Ascertainment is 100%.

Uit deze tabel blijkt dat de incidentie van insuline-afhankelijke diabetes uiteenloopt van 8,85 in Limburg tot 15,49 in Zeeland. In Zeeland werden 40% meer nieuwe gevallen van juveniele diabetes aangetroffen dan men op grond van de gestandaardiseerde berekening mocht verwachten. In absolute zin betekent dit dat men in de drie jaren waarover dit onderzoek zich uitspreidt veertien patiënten meer heeft aangetroffen dan op grond van de landelijke incidentie te verwachten was.

In noordelijke landen zou de incidentie hoger zijn dan in meer zuidelijke gebieden (Lestrade, 1979). Hoewel een verschil in dit opzicht in een klein land als Nederland niet waarschijnlijk lijkt werden de provinciale incidentiegegevens naar dit model gerangschikt (tabel 4.4).

Tabel 4.4. De incidentie per 100.000 per jaar en de gestandaardiseerde incidentieratio voor noordelijk -, midden - en zuidelijk Nederland (0-19 jaar; 1978-1980)

The incidence per 100.000 inhabitants per year and the standardized incidence ratio for the northern, the central and the southern parts of the Netherlands (0-19 years; 1978-1980)

	incidentie per 100.000/jr S_D		gestandaardiseerde incidentieratio
- Groningen, Friesland en Drente	12,47	0,84	1,13
- Overijssel + Z.IJ.P., Gelderland, Utrecht, N-Holland en Z-Holland	11,05	0,33	1,02
- Zeeland, N-Brabant en Limburg	9,99	0,35	0,90

Er blijkt zich ook in Nederland een dergelijke verschuiving van Noord naar Zuid te manifesteren. Daarbij moet worden opgemerkt dat het verschil tussen noordelijk - en midden Nederland statistisch niet significant is ($p = 0,09$), tussen midden - en zuid Nederland wel ($p < 0,05$).

4.4 Incidentie naar urbanisatiegraad

Op basis van gegevens van de volkstelling van 1971 zijn door het Centraal Bureau voor de Statistiek alle gemeenten van Nederland ingedeeld in drie categorieën, te weten 'plattelandsgemeenten', 'verstedelijkte gemeenten' en 'grote gemeenten'. Indelingscriteria zijn te vinden in 'Typologie van de Nederlandse gemeenten naar urbanisatiegraad' (Centraal Bureau voor de Statistiek, 1964). In tabel 4.5 staan de resultaten hiervan weergegeven. De berekening vond plaats volgens de wijze als aangegeven in paragraaf 3.3.

Tabel 4.5. De driejaars-incidentie en de incidentie per 100.000 inwoners per jaar, alsmede de gestandaardiseerde incidentieratio, naar urbanisatiegraad (0-19 jaar; 1978-1980)

The three-year incidence and the incidence per 100.000 inhabitants per year, as well as the standardized incidence ratio, by degree of urbanization (0-19 years; 1978-1980)

urbanisatie- graad	aantal nieuwe gevallen (1978-1980) S _D		gemiddeld be- volkingsaan- tal per jaar (1978-1980)	incidentie per 100.000/jr S _D		gestandaard- diseerde incidentie- ratio
platteland	204	15,1	585.312	11,61	0,86	1,05
verstedelijkt	551	19,4	1.745.105	10,52	0,37	0,81
grote gemeen- ten	711	22,3	2.126.774	11,14	0,35	1,01

Door het eerder genoemde verschijnsel dat in sommige gevallen in plaats van de woongemeente de gemeente waar het ziekenhuis zich bevindt vermeld werd, kan het zijn dat de incidentie in de 'grote' gemeenten iets overschat is. Ook dit in aanmerking genomen kan worden geconcludeerd dat er tussen de verschillende gebieden geen aanmerkelijk verschil tussen de aangetroffen en de verwachte incidentie bestaat.

4.5 Incidentie naar seizoen

In diverse buitenlandse publicaties worden seizoensfluctuaties gemeld in het optreden van diabetes bij jeugdigen. In het algemeen is de incidentie in de wintermaanden hoger dan in de zomer en wel, zover dit werd nagegaan, bij de jongste leeftijdsgroep in mindere mate dan bij de oudere (zie onder andere Gamble, 1980; Christau et al., 1981; Gleason et al., 1982). Omdat bij toetsing over de maanden van het jaar geen significant verschil kon worden aangetoond tussen de ascertainmentpercentages, noch tussen de aanmeldingspercentages, is voor de analyse op eventuele seizoensvariatie gebruik gemaakt van niet gecorrigeerde data, van de aantallen derhalve zoals die door de specialisten werden opgegeven.

Tabel 4.6. Aantal en percentage door de artsen aangemelden per leeftijdsgroep, naar maand van eerste insulineinjectie (1978-1980)
Number and percentage reported by physicians by age group, and month of first insulin injection (1978-1980)

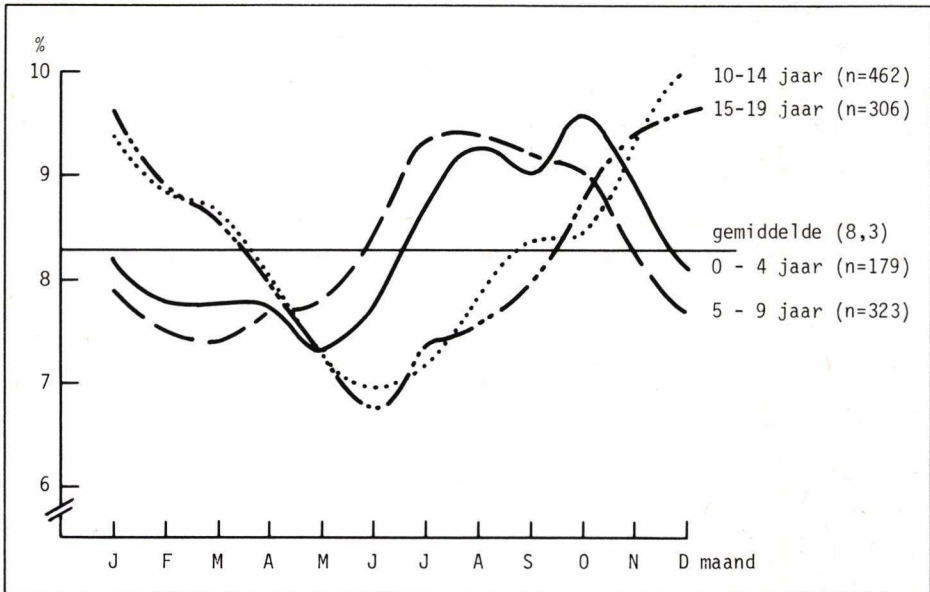
leeftijd(jaren)	0-4		5-9		10-14		15-19	
maand van eerste insulineinjectie	aantal	%	aantal	%	aantal	%	aantal	%
januari	15	8,3	23	7,1	49	10,6	28	11,0
februari	13	7,2	26	8,0	54	11,6	30	9,1
maart	16	8,9	27	8,3	34	7,3	29	9,4
april	13	7,2	20	6,1	32	6,7	16	5,2
mei	10	5,5	23	7,1	31	6,7	28	9,1
juni	18	10,7	29	8,9	34	7,3	20	6,5
juli	8	4,4	27	8,3	35	7,5	19	6,2
augustus	21	11,7	38	11,7	28	6,0	20	6,5
september	21	11,7	34	10,5	37	8,0	27	8,8
oktober	15	8,3	24	7,4	48	10,3	30	9,1
november	16	8,9	26	8,0	46	9,9	26	8,4
december	13	7,2	26	8,0	34	7,3	33	10,7
totaal	179	100	323	100	462 ¹	100	306	100

¹ Van een patiënt was de maand van eerste insulineinjectie onbekend.

Grafisch zijn deze percentages weergegeven in figuur 4.4. Om fluctuaties als gevolg van toevallige factoren enigszins te vermijden

worden de curven, in navolging van Drash et al. (1981), gepresenteerd in vijfmaandelijke voortschrijdende gemiddelden.

Figuur 4.4. Seizoensvariatie van het begin van diabetes (datum van 1e insuline-injectie) naar leeftijdsgroepen (vijfmaandelijks voortschrijdend gemiddelde; 1978-1980)
Seasonal variation of first insulin injection by age groups (five-monthly moving average; 1978-1980)



Bij toetsing bleek dat er geen verschil was tussen het seizoensverloop van 0-4 en 5-9-jarigen en tussen dat bij 10-14 en 15-19-jarigen (respectievelijk $\chi^2_{11} = 3,92$ en $\chi^2_{11} = 3,23$). De vraag in hoeverre er sprake is van een seizoensvariatie die afwijkt van de uniforme verdeling is getoetst met behulp van de Kolmogorov Smirnov-toets voor seizoensvariatie, beschreven door Freedman (1979). Hierbij wordt maandelijks de cumulatieve frequentie van het aantal nieuwe gevallen vergeleken met de frequentie die men bij een uniforme verdeling over de maanden van het jaar zou mogen verwachten (januari is $31/365,25$, februari $31+29/365,25$ enz.). In tabel 4.7 worden voor de vier leeftijdsgroepen de uitkomsten van de toets weergegeven.

Tabel 4.7. Resultaten van de Kolmogorov-Smirnov-test voor seizoensvariatie, per leeftijdsgroep
Results of the Kolmogorov-Smirnov test for seasonal variation, per age group

leeftijd (jaren)	V_n^1	p
0 - 4	0,9876	$0,30 < p < 0,40$
5 - 9	1,1194	$0,20 < p < 0,30$
10 - 14	1,8464	$0,01 < p < 0,05$
15 - 19	1,4396	$p < 0,01$

$$^1 V_n = (V_{\max} - |V_{\min}|) \cdot \sqrt{N}$$

$$V = \frac{i_t}{N} - \frac{d_t}{365,25}$$

i_t = aantal nieuwe gevallen van 1-1 tot tijdstip t

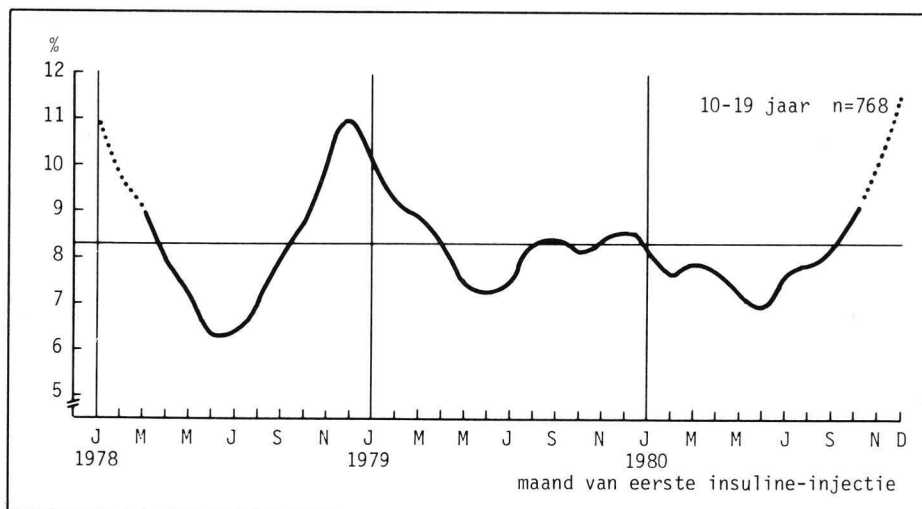
d_t = aantal dagen van 1-1 tot tijdstip t

Hieruit blijkt dat voor de 0-4 en 5-9-jarigen geen significante afwijking van de uniforme verdeling kon worden aangetoond, terwijl voor de 10-14 en 15-19-jarigen de hypothese dat de verdeling van nieuwe gevallen van insuline-afhankelijke diabetes verdeeld over de maanden van het jaar uniform is, kon worden verworpen met een onbetrouwbaarheid van respectievelijk 5% en 1%.

De vraag in hoeverre er in de hogere leeftijdsgroep sprake is van een jaarlijks terugkerend patroon is onderzocht met behulp van onderstaande figuur 4.5. Daarin zijn de vijfmaandelijk voortschrijdende gemiddelden uitgezet voor alle drie de onderzoeksjaren. Getoetst is met behulp van bovenbeschreven toets van Kolmogorov-Smirnov of de seizoensvariatie in alle drie de jaren aanwezig was. Daaruit bleek dat voor 1978 en 1980 wel sprake was van een zekere seizoensvariatie en dat voor 1979 deze variatie niet significant afweek van de te verwachten uniforme verdeling.

Samenvattend kan men stellen dat voor zover er bij het optreden van insuline-afhankelijke diabetes bij jeugdigen sprake is van seizoensinvloeden deze zich alleen manifesteren bij de 10-19-jarigen, waarbij de zomermaanden een lagere incidentie vertonen dan de wintermaanden.

Figuur 4.5. Seizoensvariatie van het begin van diabetes (datum van 1e insuline-injectie) bij 10-19 jarigen gedurende 1978, 1979 en 1980 (vijfmaandelijks voortschrijdend gemiddelde)
Seasonal variation of 1st insulin injection in patients aged 10-19 years during 1978, 1979 and 1980 (five-monthly moving average)



4.6 Bespreking

Incidentie naar leeftijd en naar geslacht

Evenals in alle buitenlandse onderzoeken tonen de curven naar beginleeftijd een toeneming vanaf de leeftijd van 9 maanden tot 12 à 14 jaar, daarna een daling. Tussen de leeftijd van 3 en 9 maanden werd geen geval van diabetes gemeld. Dit is in overeenstemming met bevindingen in Engeland; misschien geven de passieve antistoffen van de kant van de moeder op deze leeftijd een zekere bescherming (Gamble, 1980). (De zuigelingen met diabetes vóór de derde maand, drie in getal, vormen een aparte categorie; één van hen was een zuigeling met persisterende neonatale diabetes en twee hadden multipele congenitale afwijkingen, waarvan één waarschijnlijk in samenhang met foetaal alkoholsyndroom (Bruining et al., 1984).

In verscheidene buitenlandse onderzoeken treedt de hoogste incidentie eerst op bij meisjes (tussen 10 en 12 jaar), daarna bij jongens (tussen 12 en 14 jaar) (West et al., 1979; Christau et al.,

1979; Gamble, 1980; Drash et al., 1981; Dahlquist et al., 1982; Gleason et al., 1982; Reunanen et al., 1982). Dit verschil tussen jongens en meisjes werd in Nederland niet gevonden, evenmin in Noorwegen (Joner et al., 1981) en in Schotland (Patterson et al., 1983); het is blijkbaar geen algemene bevinding.

Bij de beide laatstgenoemde onderzoeken is er, evenals in Nederland, rond de puberteitsleeftijd een hoge piek bij meisjes (12 à 13 jaar) en een breder en lager plafond bij jongens (10-15 jaar). Deze bevinding wijst waarschijnlijk op een verband tussen het ontstaan van diabetes en de maturatie.

Tabel 4.8 toont de geslachtsverhouding naar leeftijdsgroep van diverse buitenlandse onderzoeken en van Nederland.

Tabel 4.8. Geslachtsverhouding (man/vrouw) naar leeftijdsgroep in diverse landen/gebieden
Sex ratio (male/female) by age group in different countries/regions

land/gebied	leeftijd (jaren)					
	0-4	5-9	10-14	15-19	0-14	0-19
Denemarken (Christau et al., 1981)	1,04	1,02	1,13	> 1,50 ¹	1,08	-
Noorwegen (Christau et al., 1981)	1,23	1,09	1,17	-	1,14	-
Zweden (Christau et al., 1981)	1,51	0,83	1,17	-	1,10	-
Pittsburgh (Drash et al., 1981)	1,10	1,13	0,86	1,65	-	1,08
Finland (Reunanen et al., 1982)	1,19	1,00	1,13	1,58	1,09	1,19
Schotland (Patterson et al., 1983)	1,07	1,11	1,00	1,28	-	1,09 ⁴
Nederland (Vaandrager et al., 1983)	1,18	1,18	0,94	1,34	1,05	1,12

¹ Christau et al., 1979.

² Blanke deel van de bevolking.

³ 15 - 18 jaar.

⁴ 0 - 18 jaar.

Bij de 0-4-jarigen en, in sterkere mate, bij de 15-19-jarigen wordt allereerst een positieve man/vrouw-verhouding gevonden; bij de 5-9 en de 10-14-jarigen is het verschil tussen jongens en meisjes in het algemeen minder. Opvallend in het huidige onderzoek in Nederland is dat er bij de 5-9-jarigen ook een duidelijk verhoogde sexratio is.

In de gehele populatie 0-19-jarigen is de man/vrouw-verhouding 1,12, een getal dat overeenkomt met bevindingen elders, evenals de ratio van 1,05 bij de 0-14-jarigen. De voorkeur voor het manlijk geslacht is niet verklaard. Cudworth et al. (1979) oppert een genetische oorzaak; bepaalde ouderlijke HLA-haplotypen zouden bij jongetjes vaker voorkomen.

Incidentie naar geografische spreiding

In 10 van de 11 provincies liepen de incidentiewaarden weinig uiteen, van 8,9 (Limburg en Utrecht) tot 13,7 per 100.000 per jaar (Groningen). Alleen in de kleine provincie Zeeland werd een daarvan afwijkende waarde gevonden, namelijk 15,5. Mogelijk dat in dit lange tijd afgesloten gebied cumulatief optredende genetische factoren meer een rol spelen. Bij cystische fibrose, een autosomaal recessieve ziekte, wordt eveneens in Zeeland een duidelijk hogere frequentie gevonden (Ten Kate, 1975). In buitenlandse onderzoeken worden grotere verschillen tussen regio's gemeld (Joner et al., 1981; Dahlquist et al., 1982).

Hoewel de verschillen tussen noordelijk-, midden- en zuidelijk Nederland niet geheel significant zijn, mag het opmerkelijk worden genoemd dat zelfs op zo'n klein gebied als Nederland een noord-zuidverschuiving werd gevonden.

Incidentie naar urbanisatiegraad

Het ontbreken van verschillen in incidentie tussen stedelijke gebieden en het platteland is in overeenstemming met de bevindingen in Denemarken en in Finland (Christau et al., 1979; Åkerblom et al., 1981) en tegengesteld aan die in Schotland (Patterson et

al., 1983). Door de hoge mobiliteit van de bevolking in Nederland kunnen hieruit moeilijk conclusies worden getrokken.

Incidentie naar seizoen

De verklaring voor de algemene bevinding dat de incidentie van diabetes bij jeugdigen in de wintermaanden hoger is dan in de zomer wordt veelal gezocht in virale infecties, welke bij de pathogenese van betekenis zouden zijn en die 's zomers minder zouden voorkomen. Een zwak punt bij deze interpretatie van seizoensvariatie is dat bij incidentie-onderzoek om praktische redenen als begin van diabetes meestal de datum van eerste insulineinjectie wordt genomen. Het werkelijk begin, de subklinische aantasting van de betacellen in het pancreas, vindt veelal echter aanzienlijk eerder plaats (Lendrum et al., 1976).

Bij de 10-19-jarigen werd een verschil gevonden tussen het optreden van diabetes in de zomermaanden (lager) en in de winter (hoger). Dit gegeven behoeft echter geenszins op een samenhang met de pathogenese te wijzen. De lagere incidentie 's zomers zou zeer wel uit het schoolseizoen zijn te verklaren. Juist op oudere leeftijd, met minder acuut beloop van het begin van diabetes, vindt uitstel van raadpleging van de arts gemakkelijker plaats. Uit de gegevens kan niet worden geconcludeerd dat het ontstaan van diabetes bij jeugdigen in Nederland door het seizoen wordt beïnvloed. In Zweden werd dit evenmin gevonden (Sterky et al., 1978).

5. VERGELIJKING VAN DE INCIDENTIE IN NEDERLAND MET DIE IN ANDERE LANDEN

De indruk bestaat dat de incidentie in meer noordelijke landen hoger is dan in zuidelijker gebieden (Lestrade, 1979).

Vergelijking met de Scandinavische landen

Tabel 5.1 geeft een overzicht van de belangrijkste gegevens van de incidentieonderzoeken in de Scandinavische landen en in Nederland.

Tabel 5.1. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus en de methoden van registratie en van ascertainmentonderzoek in de Scandinavische landen en in Nederland (0-14 jaar; tussen 1970 en 1981)
The incidence of insulin-dependent diabetes mellitus and the methods of registration and of determining ascertainment in the Scandinavian countries and in the Netherlands (0-14 years; between 1970 and 1981)

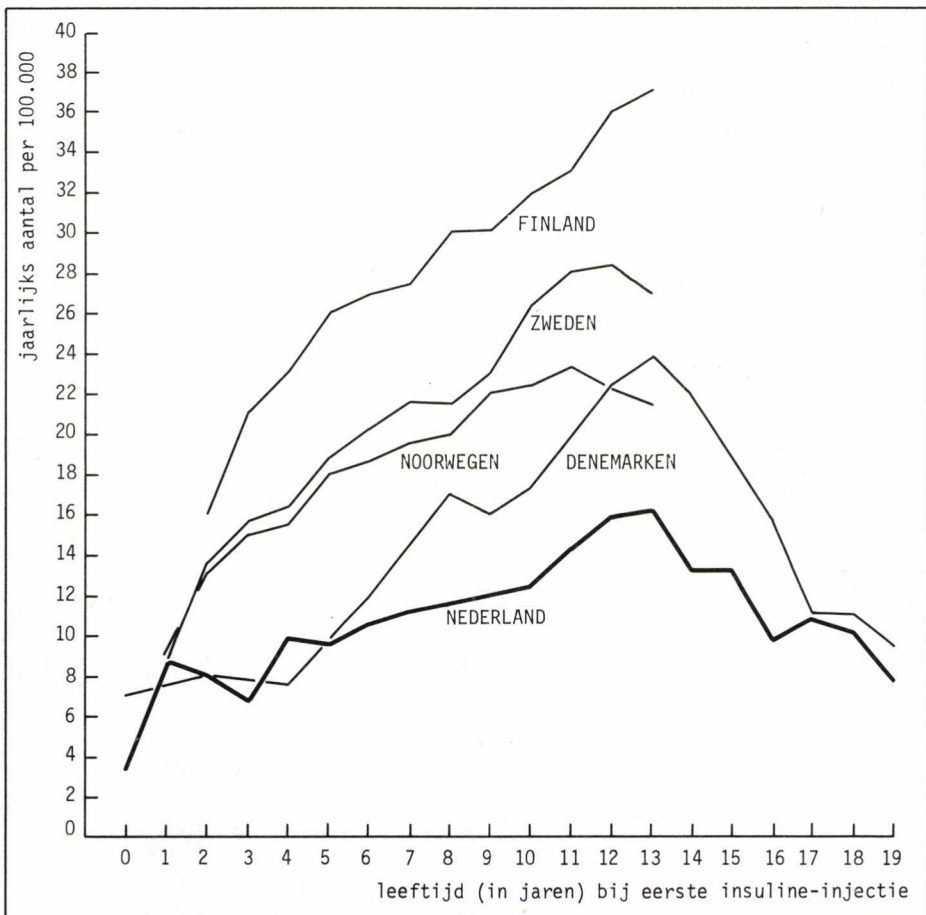
land ¹ (auteur)	periode van onderzoek (grootte van de populatie)	registratie van gegevens	ascertainment		incidentie per 100.000/jr
			methodiek	percentage	
Denemarken (Christau et al., 1979)	1970 - 1975 (0,51 x 10 ⁶)	ziekenhuis- statussen (retrospectief)	enquête aan huis- artsen; overlijdenscertificaten; keuringsgegevens van dienstplichtigen	88; 98	14,0
Finland (Åkerblom et al., 1981)	1970 - 1979 (1,03 x 10 ⁶)	ziekenhuis- statussen (retrospectief)	gegevens van centraal genees- middelenregister	94	28,6
Noorwegen (Joner & Sjovik, 1981)	1973 - 1977 (0,95 x 10 ⁶)	ziekenhuis- statussen (retrospectief)	gegevens van het nationale verzekeringsinstituut	91; 93	17,6
Zweden (Dahlquist et al., 1982)	(1977 - 1980) (1,68 x 10 ⁶)	centraal register (prospectief)	gegevens van ziekenhuisstatussen	93	22,7
Nederland (Vaandrager et al., 1983)	1978 - 1980 (3,25 x 10 ⁶)	enquête onder specialisten (retrospectief)	enquête aan patiënten in het maandblad van de landelijke patiëntenvereniging	90	11,1 ²

¹ Het betreft het gehele land behalve Denemarken (46% van het land).

² Na correctie voor ascertainment.

In de Scandinavische landen werd de laatste jaren incidentieonderzoek verricht met een goede ascertainmentmethodiek. Tussen deze landen onderling werden aanwijzingen gevonden voor een noord-zuidgradiënt (Christau et al., 1981). In het meer zuidelijk gelegen Nederland blijkt deze trend te worden voortgezet. In figuur 5.1 worden de incidentiecurven naar beginleeftijd in de genoemde landen weergegeven.

Figuur 5.1. Curven naar leeftijd van het begin van diabetes (datum van 1e insulineinjectie) in de Scandinavische landen (Christau et al., 1981) en in Nederland
Comparison of age of 1st insulin injection in the Scandinavian countries (Christau et al., 1981) and in the Netherlands



Hoewel de methodiek van genoemde onderzoeken, ook tussen de Scandinavische landen onderling, van elkaar verschilt, zijn de curven in één figuur samengebracht.

Naar vorm verlopen de curven vrij parallel; het niveau verschilt zeer. De incidentiewaarden in Denemarken en in Nederland zijn tot ± het vijfde jaar ongeveer dezelfde, in de noordelijker landen zijn deze waarden reeds vanaf de eerste levensjaren hoger.

Vergelijking met andere dan de Scandinavische landen/gebieden

Tabel 5.2 toont de gegevens van de andere uit de literatuur bekende incidentieonderzoeken waarbij geen ascertainmentpercentages werden vermeld.

Tabel 5.2. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus en de methoden van incidentiebepaling, in andere landen/gebieden, waarbij geen ascertainmentpercentage werd vermeld (<20-jarigen; tussen 1965 en 1980)
The incidence of insulin-dependent diabetes mellitus and the methods of determining incidence in other countries/regions, in studies without ascertainment percentages (under-twenties; between 1965 and 1980)

land/ gebied (auteur)	periode van onderzoek (grootte van de populatie) (leeftijd)	registratie van gegevens	ascertainment- bepaling	incidentie per 100.000/jr ¹
Nieuw Zeeland (Crossley & Upsdell, 1980)	1968 - 1972 (0,96 x 10 ⁶) (0 - 15)	ziekenhuis- statussen (retrospectief)	-	8,9
Pittsburgh (Drash et al., 1981)	1965 - 1976 (0,56 x 10 ⁶) (0 - 19)	ziekenhuis- registratie (retrospectief)	enquête onder kinderartsen	10,1 15,4
Toronto (Ehrlich et al., 1981)	1976 - 1978 (0,73 x 10 ⁶) (0 - 17)	prospectieve registratie in ziekenhuizen	-	9,0
Montreal (Belmonte et al., 1981)	1978 - 1979 (0,79 x 10 ⁶) (0 - 16)	prospectieve registratie in ziekenhuizen	-	9,05
Schotland (Patterson et al., 1983)	1968 - 1976 (1,66 x 10 ⁶) (0 - 18)	centrale me- dische registra- tie (retrospec- tief)	-	13,8

¹ Onder Pittsburgh verdeeld in 10,1 voor het zwarte en 15,4 voor het blanke deel van de bevolking.

(Hierbij werden niet genoemd onderzoeken waarbij er waarschijnlijk een grote mate van onderrapportage was, zoals de onderzoeken in Frankrijk (Lestrade et al., 1979) en in Engeland (Bloom et al., 1975).)

Beschouwing

Figuur 5.2 toont alle vermelde incidentiewaarden gerangschikt naar de positie van de landen/gebieden ten opzichte van de evenaar (zie voor de auteurs de tabellen 5.1 en 5.2).

Figuur 5.2. Incidentiewaarden van insuline-afhankelijke diabetes mellitus in verschillende landen/gebieden, gerangschikt naar geografische breedte
Reported incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in different countries/regions, arranged according to latitude

N-Br 70°	Z-Br	Land/Gebied	Noorder-/Zuiderbreedte (dichtstbevolkte deel)	Incidentie per 100.000/jr.
65		Finland	60° - 65°	28,6
60		Noorwegen	58° - 64°	17,6
		Zweden	55° - 61°	22,7
		Schotland	55° - 58°	13,8
55		Denemarken	55° - 57°	14,0
		Nederland	51° - 53°	11,1
50				
		Montreal	46°	9,1
45		Toronto	43°	9,0
		Pittsburgh	41°	10,1 en 15,4
40		Nieuw Zeeland	37° - 44°	8,9
			EVENAAR	

Hoewel de onderzoeken nog gering in aantal zijn, wekken de waarden de indruk dat er tussen circa 40 en ± 55 noorder- (zuider)-breedte onderling geringe verschillen zijn, maar dat boven deze breedte, althans in één deel van Europa, een hogere incidentie aanwezig is. Genetisch, op grond van HLA-gegevens, zijn deze ver-

schillen niet te verklaren (de Jongh et al., 1984). Indien de bevinding van een noord-zuidgradiënt voor meer gebieden op de wereld zou worden gevonden zou dat een aanwijzing te meer zijn dat omgevingsfactoren (in casu mogelijk de invloed van zonlicht, koude en met het klimaat samenhangende voedingsgewoonten) bij de pathogenese van insuline-afhankelijke diabetes van belang zijn.

6. SCHATTING VAN DE PREVALENTIE

Vanuit het oogpunt van gezondheidszorgvoorzieningen is het van belang te weten hoeveel jeugdigen met diabetes er thans zijn en hoeveel er in de naaste toekomst zijn te verwachten. Het is mogelijk om met behulp van de huidige incidentiegegevens een schatting te maken van de prevalentie.

Onder de prevalentie van een ziekte verstaat men het aantal ziektegevallen dat op een bepaald tijdstip in een bepaalde groep personen aanwezig is, gedeeld door het aantal personen waaruit de groep op dat tijdstip bestaat. (Engels: point prevalence). Indien het duidelijk is dat het om een relatieve waarde gaat en het betreffende tijdstip wordt vermeld is het in het Nederlands taalgebruik niet nodig te spreken van relatieve prevalentie ('prevalence rate') (Rümke, 1983).

Bij de berekening van de prevalentie wordt er van uitgegaan dat de incidentie van insuline-afhankelijke diabetes bij 0-19-jarigen de laatste twintig jaar niet gewijzigd is. Omdat niet bekend is in hoeverre kinderen van in Nederland gevestigde buitenlandse werknemers relatief meer naar Nederland komen wanneer er sprake is van een zo ernstige aandoening als diabetes en ook niet bekend is in hoeverre rekening moet worden gehouden met oversterfte, werd noch voor immi- en emigratie, noch voor sterfte gecorrigeerd.

De gebruikte formule voor het berekenen van de prevalentie is:

$$\text{prevalentie van } 0 - x \text{ jarigen} = \frac{\sum_{n=0}^x i_n \cdot (x - n + 0,5)}{\text{bevolking } 0 - x \text{ jarigen}} \times 1000$$

(i_n = de jaarlijkse incidentie van n-jarigen).

De op deze wijze berekende prevalentiewaarden voor de diverse leeftijdscategorieën worden weergegeven in tabel 6.1.

Tabel 6.1. Uit de incidentie berekende¹ prevalentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus in Nederland per 1.1.1981, naar leeftijdsgroep
Prevalence estimate¹ of insulin-dependent diabetes mellitus in the Netherlands on 1.1.1981, according to age group

leeftijd (jaren)	incidentie per 100.000/jr (1978-1980) ²	prevalentie per 1.1.1981 ³	
		absoluut	per 1000
0 - 4	6,8	142	0,2
5 - 9	11,0	598	0,6
10 - 14	14,4	1346	1,1
15 - 19	10,5	2149	1,7
0 - 14	11,1	2086	0,7
0 - 19	11,0	4235	1,0

¹ Met de premisse dat de incidentie de laatste 20 jaar niet gewijzigd is; ook werd niet gecorrigeerd voor eventuele over- of ondersterfte en voor immi- of emigratie.

² Van de gemiddelde bevolking in 1979, zie noot op bladzijde 27

³ Centraal Bureau voor de Statistiek, 1982.

Het aantal 0-19-jarigen met insuline-afhankelijke diabetes in Nederland bedroeg per 1.1.1981 naar schatting ruim 4.000 (circa 1 ‰ van de desbetreffende populatie), het aantal 0-14-jarigen ruim 2.000 (0,7 ‰).

7. TOENAME VAN DIABETES BIJ JEUGDIGEN?

In hoeverre kunnen de huidige incidentiegegevens een aanwijzing geven of en in welke mate insuline-afhankelijke diabetes bij jeugdigen de laatste tientallen jaren in Nederland toe dan wel afnam? In verschillende westelijke landen wordt een toename gemeld, onder andere in Noorwegen (Ustvedt & Olsen, 1977), in delen van de Verenigde Staten (North et al., 1977), in Finland (Åkerblom et al., 1981) en in Schotland (Patterson et al., 1983). Ook in Nederland zijn hier aanwijzingen voor, gezien de toename van de prevalentie bij gekeurden voor de dienstplicht (zie tabel 1.2). Aangetoond is een toename nog nergens daar er geen vergelijking mogelijk is met voorgaand incidentieonderzoek omdat, voor zover tevoren incidentieonderzoek werd verricht, dit niet uitgevoerd werd met (goede) ascertainmentmethodiek.

Hoewel ook in Nederland een vergelijking met voorgaand incidentieonderzoek dus niet mogelijk is kan een vergelijking van de huidige incidentiewaarden met andere bekende of te berekenen gegevens mogelijk aanwijzingen voor een verandering van de incidentie geven. Daartoe worden de huidige incidentiewaarden vergeleken met de mortaliteit vóór de toepassing van insuline en wordt voorts een vergelijking gemaakt tussen de uit de incidentiewaarden te schatten prevalentie van 18-jarige mannen met de direct bepaalde prevalentie bij 18-jarige gekeurden voor de dienstplicht.

Vergelijking met de mortaliteit in de vóór-insulineperiode

Verbrugge (zie Gons, 1979) verzamelde in navolging van Gunderen (zie Ustvedt & Olsen, 1977) de Nederlandse sterftecijfers tussen 1915 en 1925, dus vóór de toepassing van insuline. De incidentie van juveniele diabetes werd daarbij praktisch gelijk verondersteld aan de mortaliteit. Een vergelijking van de mortaliteit in de jaren 1915-1925 met de incidentie thans is echter zeer aanvechtbaar:

in vroeger jaren zullen met name in de jongste leeftijdsklassen, diverse kinderen in een acidotisch coma zijn overleden zonder dat de diagnose diabetes werd gesteld. In tabel 7.1 worden de gegevens vermeld.

Tabel 7.1. Sterfte aan diabetes mellitus per 100.000 per jaar naar leeftijdsgroep in Nederland (1915-1924)¹
*Mortality rate of diabetes mellitus per 100.000 inhabitants per year by age group in the Netherlands (1915-1924)*¹

periode	0 - 4 jaar	5 - 14 jaar	15 - 19 jaar
1915 - 1919	1,15	1,59	2,77
1920 - 1924	0,95	1,39	2,83

¹ Bron: CBS, afdeling Gezondheidsstatistiek (Verbrugge; zie Gons, 1979).

De huidige incidentie (zie tabel 4.2) is bij de 0-4- en bij de 5-14-jarigen 6 tot 9 maal, bij de 15-19-jarigen 3 tot 4 maal zo hoog als de mortaliteit. Indien men de incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus gelijk veronderstelt aan de mortaliteit, dan zou men op grond van het verschil tot de conclusie komen dat de incidentie is toegenomen. Het genoemde bezwaar tegen deze vergelijking, waar het geconstateerde verschil tussen jongeren (< 15 jaar) en ouderen (15-19 jaar) ook voor pleit, rechtvaardigt echter generlei conclusies in dit opzicht.

Vergelijking met de prevalentie bij gekeurden

De stijging van de prevalentie bij gekeurden tussen 1965 en 1980 (zie tabel 1.2) wijst op een verhoging van de incidentie van de jaar-cohorten geboren tussen 1947 en 1962. Door uit de *huidige* incidentiegegevens (1978-1980; populatie geboren tussen 1959 en 1981) de prevalentie van 18-jarige mannen te berekenen en deze te vergelijken met de direct bepaalde prevalentie van 18-jarige gekeurden van de laatste jaren (1978-1980; populatie geboren tussen 1960 en 1963) is een indruk te verkrijgen of en in hoeverre de incidentie de laatste 18 jaren toenam. Bij de schatting van de prevalentie uit de incidentie werd immers als premisse gesteld dat er

geen cohort-effecten waren (zie hoofdstuk 6). De uit de incidentie-
waarden (1978-1980) berekende prevalentie van 18-jarige mannen per
1 januari 1981 bedraagt 1,96‰ volgens de formule:

$$\text{prevalentie van 18-jarige mannen} = \frac{\sum_{n=0}^{17} i_n + 0,5 i_{18}}{\text{bevolking 18-jarige mannen}} = \times 1000$$

(waarbij i_n = de jaarlijkse incidentie van n-jarige mannen).

De direct bepaalde prevalentie bij de gekeurden in 1978-1980 be-
draagt, evenals in de jaren 1975-1979 het geval was, 1,72‰*.
Hoewel deze vergelijking betwistbaar is, vormt het verschil tussen
de twee bepalingen een aanwijzing dat de incidentie de laatste 18
jaar, althans bij mannen, mogelijk toenam.

Het is duidelijk dat deze vergelijking vele bezwaren heeft. De me-
thodiek van keuring en de daarbij gebezigde criteria zouden de
laatste 30 jaar weliswaar niet zijn gewijzigd (het betreft alle
manlijke Nederlandse 18-jarigen; een door een arts getekende ver-
klaring dat de gekeurde diabetes heeft moet worden overgelegd),
doch het betreft elk jaar een keuring van ruim 100.000 man onder
niet strikt gestandaardiseerde onderzoekscondities. Ook zijn de
criteria wat betreft diabetes bij de keuringen en bij het enquête-
onderzoek verschillend: bij de keuringen betreft het alle diabetes
die bij de keuring wordt geconstateerd en waarvan een verklaring
wordt overgelegd; het betreft daarbij dus niet alleen de insuline-
afhankelijke vorm. Dit veroorzaakt een mogelijk iets hoger preva-
lentiegetal bij de gekeurden; het percentage z.g. latente - en
chemische diabetes is waarschijnlijk gering. Omgekeerd kan een
lager prevalentiegetal bij de gekeurden zijn veroorzaakt doordat,
indien een andere ziekte of aandoening (bijvoorbeeld ernstige

* Met dank aan de heer M. van Ormondt, afdeling dienstplichtkeuring/DMGD, voor
het verstrekken van de gegevens en voor het van commentaar voorzien van deze
tekst.

zwakzinnigheid) de voornaamste of eerste reden van afkeuring was, een 'bijkomende' diabetes niet werd geregistreerd. Een derde verschil vormt de groep buitenlandse werknemers die als niet-Nederlanders niet aan de prevalentie van keurlingen bijdroeg, doch die aan de Nederlandse incidentiewaarden heeft bijgedragen. Nader onderzoek van deze groep zou mogelijk aanwijzingen kunnen geven over het effect dat zij heeft op de gevonden incidentie in Nederland.

Beschouwing

De oorzaken van een mogelijke toeneming van de incidentie in westerlijke landen zijn niet duidelijk. Sinds de beschikbaarheid van insuline (1922) blijven jeugdigen met insuline-afhankelijkheid in leven. In welke mate hun progenituur bijdraagt aan de veronderstelde toename is niet te bepalen, doordat de genetische factoren voor een groot deel nog onbekend zijn; het vermoeden bestaat dat dit effect gering is (Rotter & Rimoin, 1981; Nerup, 1981).

Een verband met inenting met levend virus wordt wel geopperd (North et al., 1977). De genoemde aanwijzingen voor een toename van de incidentie van diabetes dateren echter reeds van vóór de toepassing ervan. Onderzoek in dit opzicht lijkt van belang.

Een veel vermelde speculatie is dat door de betere sociale omstandigheden en de kleinere gezinnen gedurende de laatste decennia in westerse landen kinderen later in aanraking komen met diverse virussen. Hierdoor zouden diverse virusinfecties pas voorkomen op een leeftijd waarop meer met autoimmuunstoornissen wordt gereageerd (North et al., 1977). De bevinding in Schotland van een hogere incidentie in landelijke gebieden wordt ook op deze wijze verklaard (Patterson et al., 1983). Meer duidelijkheid hierover zou verkregen kunnen worden door onderzoek te doen naar de leeftijden waarop kinderen bepaalde virusinfecties tonen en deze van rurale en stedelijke gebieden met elkaar te vergelijken. Een andere veronderstelling is dat in min of meer gesloten gebieden, waarbij meer huwelijken plaatsvinden binnen de gesloten gemeenschap, bepaalde genetische eigenschappen cumulatief optreden. Dit zou de oorzaak

kunnen zijn van de hogere incidentie die in Zeeland is aangetroffen en zou ook een verklaring kunnen vormen voor de Schotse bevindingen.

Een toename van de incidentie als gevolg van de afname van het gebruik van borstvoeding de laatste decennien is ook zeer wel mogelijk (Borch Johnsen et al., 1983). Nader onderzoek hiernaar is wenselijk.

Een toename van de incidentie is overigens nog nergens definitief aangetoond. In de toekomst kan, door vergelijking van dan bepaalde incidentiegegevens (volgens dezelfde methodiek) met de huidige, een eventuele toe- of afname van insuline-afhankelijke diabetes bij jeugdigen met meer zekerheid worden bepaald. Periodiek incidentieonderzoek is gewenst.

MET DANK AAN:

- de klinisch werkzame kinderartsen en internisten in Nederland voor hun medewerking;
- de patiënten, leden van de Diabetes Vereniging Nederland, die de contrôle op de volledigheid van de gegevens mogelijk maakten;
- de Stichting Researchfonds Diabetes Mellitus en het Nordisk Insulin Fund die financiële steun aan het onderzoek verleenden;
- Prof.dr N.M. Drayer voor het ter beschikking stellen van de gegevens van het onder zijn leiding uitgevoerde incidentieonderzoek in de vier noordelijke provincies;
- de Stafafdeling Epidemiologie en Informatica van het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur voor het verstrekken van de gegevens in tabel 1.2;
- Mw. H. van de Wal van de Diabetes Vereniging Nederland voor haar hulp bij de landelijke enquête via Diabc en voor het verstrekken van gegevens;
- Mw. A.M. Kleijn-Krom en Mw. W. Knipscheer van het NIPG voor hun hulp bij de organisatie van het landelijk onderzoek;
- de overige leden van de werkgroep Epidemiologie van diabetes mellitus bij jeugdigen: Prof.dr J.L. van den Brande, Prof.dr N.M. Drayer, dr M.H. Gons, M. Jansen, Prof.dr G.A. de Jonge, Prof.dr W.H.H. Tegelaers, kinderartsen; dr H.F. Dankmeijer, internist, en van het Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur: dr H.P. Verbrugge, A.A.M. Vloemans en F. Wafelbakker, artsen.

SAMENVATTING EN AANBEVELINGEN

Op verzoek van de landelijke werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd' werd door het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO een onderzoek uitgevoerd naar de incidentie van diabetes mellitus bij jeugdigen in Nederland.

Samenvatting

In *hoofdstuk 1* worden de verschillende typen diabetes bij jeugdigen besproken; het betreft als regel de insuline-afhankelijke vorm (type I). Op de aetiologie en de pathogenese van de aandoening wordt nader ingegaan. Als doel van het onderzoek werd gesteld meer inzicht te verkrijgen in de huidige Nederlandse incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus op de leeftijd van 0 tot en met 19 jaar, onderscheiden naar geslacht en naar leeftijd en in de verdeling van de nieuwe gevallen over de maanden van het jaar en over de landkaart van Nederland.

Redenen om dit onderzoek te verrichten waren:

- Uitgangswaarden zijn nodig om een eventuele toe- of afname van de ziekte te kunnen constateren. In verschillende westerse landen wordt een toeneming van de incidentie gedurende de laatste decennia gemeld. In Nederland vormt de stijging van de prevalentie bij gekeurden voor de dienstplicht een aanwijzing daarvoor.
- De vraag hoe de incidentie in Nederland zich verhoudt tot die in andere landen waar gegevens hieromtrent bekend zijn. De indruk bestaat dat de incidentie in meer noordelijke landen hoger is dan in zuidelijker gebieden.
- Vanuit het oogpunt van gezondheidszorgvoorzieningen is het van belang te weten hoeveel jeugdigen met diabetes er thans zijn en hoeveel er in de naaste toekomst zijn te

verwachten; uit incidentiewaarden is een schatting van de prevalentie mogelijk.

- Voorts kunnen incidentiegegevens bijdragen tot verbetering in het inzicht in de oorzakelijke factoren van deze ernstige ziekte. Omgevingsfactoren (onder andere virusziekten), in samenhang met stoornissen in de autoimmunitet, blijken namelijk bij de pathogenese van de slechts gedeeltelijk erfelijke aandoening van groot belang te zijn. Bij toekomstig aetiologisch onderzoek in regio's is het van belang te weten in hoeverre de onderzochte of te onderzoeken kinderen een bijzondere selectie vormen van de populatie.

In *hoofdstuk 2* worden de methode en de uitvoering van het onderzoek besproken. Een grote populatie moest worden onderzocht en de mate van volledigheid van de verkregen gegevens diende te worden bepaald, z.g. ascertainmentonderzoek.

Gekozen werd voor een retrospectief onderzoek door middel van een enquête onder alle klinisch werkzame kinderartsen en internisten in Nederland. Beperkte vragen werden gesteld over de nieuwe patiënten van 0 tot en met 19 jaar, van 1978, 1979 en 1980.

Als ascertainmentonderzoek werden dezelfde gegevens aan de patiënten gevraagd via een oproep in Diabc, het orgaan van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN). (De DVN heeft 35.000 leden; de verdeling van de leden over de provincies stemt in grote mate overeen met die van de bevolking.) Bovendien werd de patiënten gevraagd te vermelden of zij al dan niet onder behandeling waren van een kinderarts of internist, en wie dit was. Het was voorts mogelijk de gegevens van de specialisten te vergelijken met die van een soortgelijk onderzoek in de vier noordelijke provincies.

In *hoofdstuk 3* worden de resultaten van de beide enquêtes besproken. De respons van de specialisten was hoog. Ruim 97% van hen retourneerde de enquêteformulieren; zij meldden in totaal 1271

patiënten aan. Op de oproep in Diabc werden 305 formulieren ontvangen die aan de gevraagde criteria voldeden. Op alle formulieren was ingevuld dat de patiënt onder behandeling was van een kinderarts of van een internist, die allen een enquêteformulier hadden ontvangen.

Van de 305 patiënten waren er 268 eveneens door de specialisten aangemeld. Van het totaal door de specialisten aangemelde patiënten is dit 21% (= meldingspercentage). Van het totaal via de DVN aangemelde patiënten is het 88% (= ascertainmentpercentage). Het ascertainmentpercentage geeft aan de mate van volledigheid waarmee de specialisten de patiënten hebben aangemeld. Voor 0-14-jarigen bedroeg dit percentage 90%. (De gegevens van de specialisten uit de vier noordelijke provincies konden worden vergeleken met die van de noordelijke specialisten van een apart incidentieonderzoek aldaar; het ascertainmentpercentage daarvan stemde overeen met het percentage dat thans bij vergelijking met de DVN-gegevens werd gevonden).

De schatting van de omvang van een populatie bij de gevolgde onderzoeksmethodiek wordt beschreven. Deze is gebaseerd op publicaties van Yvonne Bishop et al. en van Sekar & Deming. Voorwaarde daarbij is dat de aanmelding door de DVN-leden onafhankelijk is van die door de behandelende specialisten.

De homogeniteit van de twee bestanden werd onderzocht door de samenhang na te gaan tussen het meldingspercentage en het ascertainmentpercentage voor verschillende variabelen. Uit de toetsing bleek dat voor de leeftijd een positieve relatie aanwezig was tussen de beide percentages. Indien echter onderscheid werd gemaakt tussen kinderartsen en internisten verdween deze samenhang. Dit is begrijpelijk omdat de mate van volledigheid van de gegevens, én de leeftijd van de patiënten beide samenhangen met de factor 'soort arts'. Bij de kinderartsen was de volledigheid namelijk aanzienlijk groter dan bij de internisten (ascertainmentpercentages respectievelijk 94 en 75%; ook bij de diverse leeftijdsgroepen was dit het geval). Op grond hiervan werd het materiaal

opgesplitst naar deze twee subgroepen. De incidentie werd vervolgens berekend door lineaire extrapolatie en werd bepaald op 10,95 per 100.000 personen per jaar (0-19 jaar) en 11,10 per 100.000/jaar (0-14 jaar). De 95% betrouwbaarheidsintervallen waren respectievelijk 10,47-11,43 en 10,64-11,56. In absolute getallen zijn dit respectievelijk 488 ($\pm$ 22) en 357 ($\pm$ 14) nieuwe gevallen per jaar.

In *hoofdstuk 4* wordt de relatie nagegaan van de incidentie met verschillende factoren:

- Naar leeftijd en naar geslacht:

Evenals elders tonen de curven naar beginleeftijd een toename vanaf de leeftijd van $\pm$ 9 maanden tot 12 à 14 jaar, daarna een daling. Tussen de leeftijd van 3 maanden en 9 maanden werd geen geval van diabetes gemeld; dit werd elders eveneens gevonden.

In tegenstelling tot diverse buitenlandse onderzoeken treedt de hoogste incidentie niet eerst bij meisjes op en daarna bij jongens; deze bevinding is in overeenstemming met die in Noorwegen en in Schotland. Evenals in laatstgenoemde landen wordt bij meisjes een piek gevonden op 12-13 jaar en een lager en breder plafond bij jongens (10-15 jaar). Deze bevindingen wijzen op een samenhang tussen het begin van diabetes en de maturatie.

Evenals bij diverse buitenlandse onderzoeken is er een positieve man/vrouwverhouding bij de 0-4-jarigen (ratio 1,18) en in sterkere mate, bij de 15-19-jarigen (ratio 1,34). In Nederland is ook bij de 5-9-jarigen de sexratio positief (1,18). In de gehele populatie 0-19-jarigen is de man/vrouwverhouding 1,12, bij de 0-14-jarigen 1,05.

- Naar geografische spreiding:

De verschillen tussen de provincies zijn niet groot (8,9-13,7 per 100.000/jaar), uitgezonderd de kleine en ge-

durende lange tijd geïsoleerde provincie Zeeland (15,5 per 100.000/jaar). Tussen noordelijk-, midden- en zuidelijk Nederland is er een geringe noord/zuidgradiënt: incidentie per 100.000 per jaar respectievelijk 12,47, 11,05 en 9,99. Deze verschillen waren tussen midden- en zuid-Nederland significant ($p < 0,05$), tussen noord- en midden-Nederland niet ($p = 0,09$).

- Naar urbanisatiegraad:

Tussen 'platteland', 'verstedelijkte gemeenten' en 'grote gemeenten' bestond geen aanmerkelijk verschil in incidentie: incidentiewaarden respectievelijk 11,61, 10,52 en 11,14 per 100.000/jaar.

- Naar seizoen:

De vraag in hoeverre er een seizoensvariatie is die afwijkt van de uniforme verdeling werd getoetst met behulp van de Kolmogorov-Smirnovtest. Hierbij werd geen afwijking gevonden bij de 0-4- en 5-9-jarigen. Bij de 10-14- en 15-19-jarigen werd wel seizoensvariatie vastgesteld in de zin van een hogere incidentie 's-winters dan 's zomers (p -waarden respectievelijk $p < 0,05$ en $p < 0,01$). Indien voor elk van de drie afzonderlijke onderzoeksjaren de seizoensvariatie werd bezien, bleek dat in 1978 en 1980 de genoemde variatie wel aanwezig was; in 1979 was dit niet het geval. Uit de gegevens kan niet worden geconcludeerd dat het ontstaan van insuline-afhankelijke diabetes bij jeugdigen in Nederland door het seizoen wordt beïnvloed.

In hoofdstuk 5 wordt de Nederlandse incidentie van 0-14-jarigen vergeleken met die in andere landen. De indruk bestaat dat er tussen 40° en 55° noorder-(zuider-)breedte slechts geringe verschillen zijn, maar dat boven deze breedte, althans in één deel van Europa, een hogere incidentie aanwezig is. Genetisch, op grond

van HLA-gegevens, zijn deze verschillen niet te verklaren. Het vormt een aanwijzing dat omgevingsfactoren (in casu mogelijk de invloed van zonlicht, koude en met het het klimaat samenhangende voedingsgewoonten) bij de pathogenese van insuline-afhankelijke diabetes van belang zijn.

Hoofdstuk 6. Uit de incidentiegegevens werd de prevalentie berekend. Het aantal 0-19-jarigen met insuline-afhankelijke diabetes in Nederland bedroeg per 1.1.1981 naar schatting ruim 4.000 (ca. 1 ‰ van de desbetreffende populatie), het aantal 0-14-jarigen ruim 2.000 (0,7 ‰). Bij de berekening werd verondersteld dat de incidentie gedurende de laatste twintig jaar niet gewijzigd is. Ook werd niet gecorrigeerd voor eventuele over- of ondersterfte en voor migratie.

In *hoofdstuk 7* wordt de huidige prevalentie van 18-jarige mannen berekend uit de huidige incidentiegegevens. Deze wordt vergeleken met de direct bepaalde prevalentie thans van de 18-jarige (manlijke) gekeurden voor de dienstplicht. Deze vergelijking, die aanvechtbaar is, levert aanwijzingen dat de incidentie de laatste 18 jaren toenam. Mogelijke oorzaken voor een toeneming van de incidentie in westelijke landen worden besproken. Een toeneming is overigens nog nergens definitief aangetoond. In de toekomst kan door vergelijking van dan bepaalde incidentiegegevens (volgens dezelfde methodiek) met de huidige, een eventuele toe- of afneming van insuline-afhankelijke diabetes bij jeugdigen met meer zekerheid worden bepaald.

Aanbevelingen

1. Periodieke incidentiemeting van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij jeugdigen in Nederland is gewenst, in principe met dezelfde methodiek als de huidige. In combinatie met de gegevens van dit onderzoek kan meer inzicht worden verkregen in eventuele toe- of afname

van de ziekte en in mogelijke verschuivingen in leeftijd, geslacht, seizoen en geografische spreiding. Ook is vergelijking mogelijk met buitenlandse gegevens.

2. Onderzoek naar de oorzakelijke factoren van de ziekte is gewenst, met name op het gebied van erfelijkheid en (auto) immunologie, en naar de invloed van omgevingsfactoren (onder andere virusziekten, vaccinatie met levend virus, het gebruik van borstvoeding).

Dit betreft retrospectief onderzoek, zowel landelijk, in combinatie met periodieke landelijke incidentiëmeting, als regionaal. Prospectief onderzoek in regio's is eveneens noodzakelijk. Omdat basale incidentiegegevens van de betreffende populaties thans bekend zijn, zullen de onderzoekgegevens beter zijn te beoordelen.

3. Onderzoek in andere delen van de wereld naar de incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus bij jeugdigen is van belang; met name is dit het geval in mediterrane en in hoog-noordelijke en diep-zuidelijke gebieden.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

At the request of the national working party 'Epidemiology of juvenile diabetes mellitus' the Netherlands Institute for Preventive Health Care/TNO carried out a survey with respect to the incidence of juvenile diabetes mellitus in the Netherlands.

Summary

Chapter 1 gives an account of the different types of juvenile diabetes; as a rule this concerns the insulin-dependent form (type 1). The aetiology and pathogenesis of the disease are gone into in more detail. The object of the survey was to gain more insight into the current incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the age group 0 to 19 years in the Netherlands, subdivided as to sex, age, month of first insulin use and geographical spread.

This survey was undertaken for the following reasons:

- It is necessary to have basic data in order to be able to establish whether the incidence of the disease is in- or decreasing. An increase of the incidence during recent decennia has been reported in a number of western countries. In the Netherlands the increase of the prevalence among military service recruits is an indication confirming this trend.
- How does the incidence in the Netherlands relate to that in other countries of which relevant data are available? It is the impression that the incidence is higher in the more northerly countries than in southern countries.
- From the point of view of health-care provisions it is important to know how many cases of juvenile diabetes there are at present and how many are to be expected in the near future. Incidence figures will make an estimation of the present prevalence possible.

- Incidence figures can furthermore contribute towards improving insight into the aetiological factors of this serious disease. Environmental factors (e.g. viruses), in combination with disturbed autoimmunity, have proved to be of significance in the pathogenesis of the disease which is only partly hereditary. In future etiologic research in health districts it will be of importance to know if children examined or to be examined constitute a special selection of the population.

Method and implementation of the survey are discussed in *chapter 2*. A large population had to be examined and the degree of completeness of the data obtained had to be determined, which is known as an ascertainment survey. The choice fell on a retrospective survey by means of an enquiry among all clinically active paediatricians and internists in the Netherlands. A limited number of questions were asked about the new patients in the age group 0-19 years for the years 1978, 1979 and 1980. For the purpose of an ascertainment survey the same data were requested from patients by means of a notice in 'Diabc', the journal of the Netherlands Diabetes Association (DVN). (This Association has 35.000 members; the distribution of the members over the provinces corresponds in large measure to that of the population as a whole.) The patients were requested to state whether or not they were receiving treatment from a paediatrician or an internist and, if so, to give the name of the physician. In addition it was possible to compare the data of the specialists with those of a similar survey conducted in the four northern provinces.

The results of the two enquiries are reported in *chapter 3*. The response from the specialists was high. Just over 97% of them returned the questionnaires. They reported 1271 patients. Patients themselves sent in 305 forms. In all it was stated that the patient received treatment from a paediatrician or an internist,

and they all received a questionnaire.

Of the 305 patients 268 had also been reported by the specialists. This represents 21% (= reporting percentage) of the total number of patients reported by the specialists and 88% (= ascertainment percentage) of the total number of patients who reported via the Diabetes Association. The ascertainment percentage indicates the degree of completeness with which the specialists reported the patients. For the age group 0-14 years this percentage was 90. (The data from the specialists in the four northern provinces could be compared with those of a previous incidence survey conducted there. The ascertainment percentage of that survey was in agreement with that now found when comparing the data of patients/members of the Diabetes Association.)

A description is given of the method of estimating the size of a population of juvenile diabetes. This method is based on publications by Yvonne Bishop et al. and Sekar and Deming. A prerequisite for this method is that the members/patients of the Diabetes Association reported independently of the specialists.

The homogeneity of the survey material from both sources was examined by checking the relation between the reporting percentages and the ascertainment percentages for different subgroups (age, sex, kind of physician, degree of urbanization, month of first insulin injection and province of living at that time). This check revealed that only for age groups and for 'kind of physician' a positive relationship exists between the percentages. If on the other hand, a distinction is made between paediatricians and internists the relation with age ceases to exist. This is understandable since the measure of completeness of the data and the ages of the patients are both associated with the 'kind of physician'. Paediatricians were far more complete in their reports than the internists (ascertainment percentage 94% and 75%, respectively; for the various age groups this is the same). In view of this the material was split up according to these two subgroups. The incidence rate was then calculated by

linear extrapolation and determined at 10,95 per 100.000 persons/year (0-19 years) and at 11,10 per 100.000 persons/year (0-14 years). The 95% confidence intervals are 10,47-11,43 and 10,64-11,56, respectively. In absolute figures this represents 488 (± 22) and 357 (± 14) new cases per year, respectively.

The relation between the incidence and different factors is examined in *chapter 4*.

- By age and by sex:

As everywhere else the curves for age of onset show an increase from the age of about 9 months to between 12 and 14 years, followed by a drop. Between the ages of 3 months and 9 months no case of diabetes was reported. This had also been found in surveys in other countries.

Unlike in surveys conducted in other countries, the highest incidence rate in the Netherlands does not occur first in girls and then in boys; this finding is, however, in accordance with results from Norway and Scotland. As is the case in these two countries a peak is found for girls at the age of 12-13 years and a lower and broader ceiling for boys (10-15 years). These findings indicate a relation between the onset of diabetes and maturation.

As in several surveys abroad a positive male/female ratio is found in the age group 0-4 years (ratio 1,18) and to a higher degree in the age group 15-19 years (ratio 1,34). In the Netherlands the sex ratio is also positive in the age group 5-9 years (1,18). For the total population of 0-19 years the male/female ratio is 1,12 for the age group 0-14 years it is 1,05.

- By geographic distribution:

The differences between provinces are not impressive (range 8,9-13,7 per 100.000 persons/year), except for the small and long isolated province of Zeeland (15,5 per 100.000 persons/year). A slight north/south gradient is

found with rates for the north, central and south of the Netherlands of 12,47, 11,05 and 9,99 per 100.000 persons per year, respectively. These differences are significant between the middle and the south of the Netherlands ($p < 0,05$), while they are not significant between middle and north ($p = 0,09$).

- By degree of urbanization:

There is no clear difference in incidence rates between 'countryside', 'urbanized municipalities' and 'large municipalities'. i.e. 11,61, 10,52 and 11,14 per 100.000 persons/year, respectively.

- By season:

Possible seasonal variations in onset were checked with the aid of the Kolmogorov-Smirnov test. No variation is found in the age groups 0-4 years and 5-9 years. In the age groups 10-14 and 15-19 years on the other hand a higher incidence is found in winter than in summer ($p < 0,05$ and $p < 0,01$, respectively). When the seasonal variation was considered for the three years separately it appears to exist for the years 1978 and 1980 but this is not the case in 1979. The data do not permit the conclusion that the onset of juvenile insulin-dependent diabetes in the Netherlands varies by season.

In *chapter 5* the Dutch incidence rate (0-14 years) is compared with the rate in other countries. It appears that between 40° and 55° north (south) latitude the differences are only slight, but that above 40° north, at least in a part of Europe, a higher incidence rate occurs. These differences cannot be explained genetically on the strength of HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigen) data. This fact constitutes an indication that environmental factors (i.e. possibly the effect of sunlight, cold and eating habits associated with the climate) may play a role in the pathogenesis of insulin-dependent juvenile diabetes.

In *chapter 6* the prevalence is calculated from the incidence data. The number of cases of insulin-dependent diabetes in the age group 0-19 years in the Netherlands as of 1.1.1981 is estimated at just over 4000 (about 1 ‰ of the relevant population) and in the age group 0-14 years at just over 2000 (0,7 ‰). For purposes of calculation it was assumed that the incidence rates found in the survey had not changed in the last twenty years. Moreover, no corrections were applied for possible over- or under-mortality and for migration.

In *chapter 7* the current prevalence among 18-year old men is calculated from the current incidence rate. This is compared with the recent prevalence directly determined among 18-year old military service recruits. This comparison, which is of uncertain validity, presents indications of an increase of the incidence in the past eighteen years. Possible causes of increased incidence in western countries are discussed. Yet, no increase has so far been definitively demonstrated anywhere. In the future any in- or decrease in the incidence of juvenile insulin-dependent diabetes can be determined with greater certainty by comparing incidence data then obtained (by the same method) with the data now available.

Recommendations

1. It is desirable that periodic surveys with respect to the incidence of juvenile, insulin-dependent diabetes mellitus in the Netherlands be conducted, using basically the same method as in the present one. In combination with the data of this investigation more insight can be obtained into any decrease or increase in the disease and into possible shifts in age, sex, season, degree of urbanization and geographical distribution. It will also be possible to compare with foreign data.

2. It is desirable that research be carried out on the aetiological factors of the disease, especially in the areas of heredity and (auto-)immunity, and on the influence of environmental factors (e.g. viral diseases, vaccination with living virus, breast-feeding). This implies retrospective research, both at national and regional levels, in combination with periodic incidence surveys. Prospective research in regions is also essential. As basic incidence data of the populations concerned are now available, the research data can then be evaluated more effectively.

3. It is important that surveys with respect to the incidence of juvenile, insulin-dependent diabetes mellitus should also be conducted in other parts of the world. This applies particularly to the mediterranean regions and to regions in the far north and the far south.

LITERATUURLIJST

- ÅKERBLOM, H.K., M.L. KAAR & A. REUNANEN. The epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in 0- to 14-year-old children in Finland, with particular reference to Northern Finland. In: J.M. Martin, R.M. Ehrlich & F.J. Holland (eds). Etiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. New York, Raven Press, 1981. Pp. 201-10
- BELMONTE, M.M., E. COLLE & R. WEST. Greater Montreal survey of insulin-dependent diabetes in patients less than 17 years old, 1971-1979: an epidemiologic study. In: J.M. Martin, R.M. Ehrlich & F.J. Holland (eds). Etiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. New York, Raven Press, 1981. Pp. 189-200
- BISHOP, Y.M.M., S.E. FIENBERG & P.W. HOLLAND. Estimating the size of a closed population. In: Discrete multivariate analysis; 5th ed. Cambridge Mass, MIT, 1978. Ch. 6, pp. 229-56
- BLOOM, A., T.M. HAYES & D.R. GAMBLE. Register of newly diagnosed diabetic children. Brit.Med.J. 3 (1975) 580-3
- BORCH-JOHNSEN, K., T. MANDRUP-POULSEN, M. CHRISTY, et al. Are nursing habits related to insulin-dependent diabetic aetiology? Diabetologia 25 (1983) 142
- BOTTAZZO, G.F., B.M. DEAN, A.N. GORSUCH, et al. Complement-fixing islet-cell antibodies (CF-ICA) in type-I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage. Lancet 1 (1980) 668-72
- BRUINING, G.J., R.S.R. AARSEN & S.L.S. DROP. Birth-onset diabetes mellitus and fetal alcohol syndrome. Eur.J.Ped. (1984) in druk.
- CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK. Jaaroverzichten bevolking en volksgezondheid 1978-1981. 's-Gravenhage, Staatsuitgeverij, 1979-1982.
- CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK. Overledenen naar doodsoorzaak, leeftijd en geslacht: Jaaroverzichten 1915-1924; 1945-1980. Voorburg, CBS, 1916-1925; 1946-1981.
- CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK. Typologie van de Nederlandse gemeenten naar urbanisatiegraad. 's-Gravenhage, Staatsuitgeverij, 1964.

- CHRISTAU, B., H. KROMANN, M. CHRISTY, et al. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (0-29 years at onset) in Denmark. *Acta Med.Scand. suppl.* 624 (1979) 54-60
- CHRISTAU, B., H. ÅKERBLÖM, G. JONER, et al. Incidence of childhood insulin-dependent mellitus in Denmark, Finland, Norway and Sweden: a workshop report. *Acta Endocr. (kbh) suppl.* 245 (1981) 68-80
- CROSSLEY, J.R. & M. UPSDELL. The incidence of juvenile diabetes mellitus in New Zealand. *Diabetologia* 18 (1980) 29-34
- CUDWORTH, A.G., A.N. GORSUCH, E. WOLF & H. FESTENSTEIN. A new look at HLA genetics with particular reference to type-I diabetes. *Lancet* 2 (1979) 389-91
- DAHLQVIST, G., K.H. GUSTAVSSON, G. HOLMGREN, et al. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 0-14 years of age: a prospective study 1977-1980. *Acta Paediat.Scand.* 71 (1982) 7-14
- DRASH, A.L., R.E. LAPORTE, L.H. KULLER, et al. Descriptive epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania. In: J.M. Martin, R.M. Ehrlich & F.J. Holland (eds). *Etiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. New York, Raven Press, 1981. Pp. 211-26
- EHRlich, R.M., L.J. WALSH, J.A. FALK, et al. A study of children with type-I diabetes mellitus in Toronto. In: J.M. Martin, R.M. Ehrlich & F.J. Holland (eds). *Etiology and pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. New York, Raven Press, 1981. Pp. 227-37
- FLOOD, TH.M., S.J. BRINK & R.E. GLEASON. Increased incidence of type-I diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 5 (1982) 571-3
- FORREST, J.M., M.A. MENSER & J.A. BURGESS. High frequency of diabetes mellitus in young adults with congenital rubella. *Lancet* 2 (1971) 332-4
- FREEDMAN, L.S. The use of a Kolmogorov-Smirnov type statistic in testing hypotheses about seasonal variation. *J.Epidemiol. Comm.Hlth* 33 (1979) 223-8
- GAMBLE, D.R. The epidemiology of insulin-dependent diabetes, with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epidemiol.Rev.* 2 (1980) 49-70
- GENEESKUNDIG ADRESBOEK VOOR NEDERLAND 1980/81. Rotterdam, Blok.

- GLEASON, R.E., C.B. KAHN, I.B. FUNK, et al. Seasonal incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) in Massachusetts, 1964-1973. *Int.J.Epidemiol.* 11 (1982) 39-45
- GONS, M.H. Diabetes op de kinderleeftijd. In: P.G. Gerlings, et al. (red.). *Het Medisch Jaar 1979*. Utrecht, Bohn, Scheltema, & Holkema, 1979. Pp. 302-16
- HELMKE, K., A. OTTEN & W. WILLEMS. Islet-cell antibodies in children with mumps-infection. *Lancet* 11 (1980) 211
- IRVINE, W.J. Classification of idiopathic diabetes. *Lancet* 1 (1977) 638-42
- JENSON, A.B., H.S. ROSENBERG & A.L. NOTKINS. Pancreatic islet-cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* 2 (1980) 354-8
- JONER, G. & O. SØVIK. Incidence, age at onset and seasonal variation of diabetes mellitus in Norwegian children, 1973-1977. *Acta Paediat.Scand.* 70 (1981) 329-35
- JONGH, B.M. DE, G.J. BRUINING, R.K.B. SCHUURMAN, et al. Genes of the major histocompatibility complex and type-1 diabetes in the Netherlands: a combined population and multiplex family study. *Hum.Immunol.* (1984) in druk.
- KATE, L.P. TEN. De natale frequentie van kystische fibrose; een genetisch epidemiologische studie. Groningen, Rijksuniversiteit, 1975. Proefschrift
- LENDRUM, R., G. WALKER, A.G. CUDWORTH, et al. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus. *Lancet* 2 (1976) 1273-6
- LESTRADET, H. Mededeling op het 5e Congres van de International Study Group of Diabetes in Children and Adolescents, gehouden te Berlijn, 1979.
- LESTRADET, H. & J. BESSE. Prévalence et incidence du diabète juvénile insulino-dépendant en France. *Diabète Metabol.* 3 (1977) 229-34
- LIKE, A.A. & A.A. ROSSINI. Streptozotocin-induced pancreatic insulitis; new model of diabetes mellitus. *Science* 193 (1976) 415-7
- NATIONAAL ZIEKENHUISINSTITUUT. Instellingen van intramurale gezondheidszorg; basisgegevens 1.1.1980, Utrecht, NZI, 1980.

- NERUP, J. Mededeling op het 7e Congres van de International study Group of Diabetes in Children and Adolescents, gehouden te Les Collons, Zwitserland, 1981
- NORTH, A.F., K. GORWITZ & A. SULTZ. A secular increase in the incidence of juvenile diabetes mellitus. *J.Pediat.* 91 (1977) 706-10
- NOTKINS, A.L. The causes of diabetes. *Sci.Amer.* 242 (1979) 56-67
- PATTERSON, C.C., M. THOROGOOD, P.G. SMITH, et al. Epidemiology of type-1 (insulin-dependent) diabetes in Scotland 1968-1976: evidence of an increasing incidence. *Diabetologia* 24 (1983) 238-43
- PLOTZ, P.H. Autoantibodies are antilidiotype antibodies to anti-viral antibodies. *Lancet* 2 (1983) 824-6
- PROSSER, P.S. & J.H. KARAM. Diabetes mellitus following rodenticide ingestion in man. *J.Amer.med.Ass.* 239 (1978) 1148-50
- REUNANEN, A., H.K. ÅKERBLOM & M.L. KÄÄR. Prevalence and ten-year (1970-1979) incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents in Finland. *Acta Paediat. Scand.* 71 (1982) 893-9
- ROTTER, J.I. & D.L. RIMOIN. In: M. Brownlee, (ed.). *Handbook of diabetes mellitus*. New York, Garland STPM Press, 1981. Pp. 3-93
- RUMKE, CH.L. Incidentie en prevalentie. *Ned.Tijdschr.Geneesk.* 127 (1983) 1628-31
- SCHMITZ, P.I.M. & J.D.F. HABBEEMA. Maten voor de incidentie van ziekte en sterfte. *T.Soc.Gezondheidsz.* 61 (1983) 498-505
- SEKAR, C.C. & W.E. DEMING. On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration. *Am.Statist.Ass. J.* 44 (1949)
- STERKY, G. G. HOLMGREN, K.H. GUSTAVSSON, et al. The incidence of diabetes mellitus in Swedish children 1970-1975. *Acta Paediat.Scand.* 67 (1978) 139-43
- SVEJGAARD, A., P. PLATZ & L.P. RYDER. In: P.I. Terasaki (ed.). *Histocompatibility testing*. Los Angeles, University of California Press, 1980. Pp. 638-56
- TATTERSALL, R.B. & D.A. PYKE. Diabetes in identical twins. *Lancet* 2 (1972) 1120-5

USTVEDT, H.J. & E. OLSEN. Incidence of diabetes mellitus in Oslo, Norway, 1956-1965. Brit.J.prev.soc.Med. 31 (1977) 251-7

VAANDRAGER, G.J. Toename van diabetes? T.Jeugdgezondheidsz. 11 (1979) 57-9

VAANDRAGER, G.J. & F.J. VEENHOF. De incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus in Nederland (0-19 jaar; 1978-1980). Eerste resultaten van het enquêteonderzoek. In: Derde Congres Kindergeneeskunde, 8-10 oktober 1981, Noordwijkerhout. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Utrecht.

VAANDRAGER, G.J. & F.J. VEENHOF. The incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (0-19 years) in the Netherlands. Preliminary results. Neth.J.Med. 25 (1982) 285-6

WEST, R., M.M. BELMONTE, E. COLLE, et al. Epidemiologic survey of juvenile-onset diabetes in Montreal. Diabetes 28 (1979) 690-3

YOON, J.W., M. AUSTIN, T. ONODERA, et al. Virus-induced diabetes mellitus: isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetes ketoacidosis. New Engl.J.Med. 300 (1979) 1173-9

BIJLAGEN

Bijlage 1	Samenstelling van de landelijke werkgroep	81
Bijlage 2a	Enquêteformulier en begeleidend schrijven aan de kinderartsen en internisten	82
2b	Rappel	87
2c	Mededeling in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde	88
Bijlage 3	Oproep in Diabc	89
Bijlage 4	Schriftelijke navraag aan de specialisten .	91
Bijlage 5	Aantal aanmeldingen in specialistenbestand en in DVN-bestand naar diverse subgroepen, met ascertainmentpercentages en meldingspercentages	92

Leden van de landelijke werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd':

Prof.dr. J.L. van den Brande, kinderarts	Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
G.J. Bruining*, voorzitter, kinderarts	Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam
Dr. H.F. Dankmeijer*, internist	Medisch Adviseur van de Diabetes Vereniging Nederland, Academisch Ziekenhuis, Utrecht
Prof.dr. N.M. Drayer, kinderarts	Academisch Ziekenhuis, Groningen
Mw.dr. M.H. Gons, secretaris, kinderarts	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
M. Jansen, kinderarts	Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
Prof.dr. G.A. de Jonge*, kinderarts	Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam
Prof.dr. W.H.H. Tegelaers, kinderarts	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Dr. G.J. Vaandrager*, kinderarts	Nederlands Instituut voor Prae- ventieve Gezondheidszorg/TNO, Leiden
F.J. Veenhof*, projectmedewerker	Nederlands Instituut voor Prae- ventieve Gezondheidszorg/TNO, Leiden
Dr. H.P. Verbrugge, jeugdarts	Geneeskundige Hoofdinspectie, Ministerie van WVC, Leidschendam
A.A.M. Vloemans, epidemioloog	Afdeling Epidemiologie en Infor- matica, Ministerie van WVC, Leidschendam
F. Wafelbakker, jeugdarts	Geneeskundige Hoofdinspectie, Ministerie van WVC, Leidschendam

* Tevens lid van de Commissie Incidentie Juveniele Diabetes Mellitus.

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDE
NEDERLANDSE INTERNISTENVERENIGING

Aan de klinisch werkzame
kinderartsen en internisten

Leiden, januari 1981

Geachte collega,

Gaarne verzoeken wij u om uw medewerking aan een onderzoek naar het vóórkomen van juveniele diabetes mellitus in Nederland.

Het doel is meer inzicht te krijgen in de huidige incidentie van insuline-afhankelijke diabetes mellitus op de leeftijd van 0 t/m 19 jaar, onderscheiden naar geslacht en naar leeftijd, en in de verdeling van de nieuwe gevallen over de maanden van het jaar en over de landkaart van Nederland.

Redenen om dit onderzoek thans te verrichten zijn de volgende. Om veranderingen in het vóórkomen van diabetes te constateren zijn nauwkeurige epidemiologische uitgangswaarden nodig. Dit is vooral van belang nu over de laatste decennia in verschillende westerse landen een toenemende incidentie wordt gevonden, en dat in het bijzonder in de jongere leeftijdsgroep.

Voor nadere studies betreffende de oorzakelijke factoren van juveniele diabetes is het zeer gewenst ook voor ons land te kunnen beschikken over gegevens betreffende de actuele incidentie.

Gekozen is voor een gezamenlijk onderzoek door alle klinisch werkzame kinderartsen en internisten. Hierbij werden uitgezonderd de kinderartsen en internisten in de vier noordelijke provincies met wie reeds onderzoek terzake gaande is, geleid door prof. dr N.M. Drayer vanuit het Academisch Ziekenhuis te Groningen.*

Deelname van een ieder. Het slagen van een landelijk onderzoek, waarin het noordelijk onderzoek participeert, is geheel afhankelijk van een zeer hoge deelname. Om deze hoge deelname te kunnen bereiken, is het onderzoek beperkt gehouden tot uitsluitend de nieuwe gevallen van de laatste drie jaren, 1978, 1979 en 1980.

Eenvoud. Naar schatting zal het aantal patiënten per specialist gemiddeld slechts 1 à 2 bedragen. Slechts enkele, voor het onderzoek essentiële, gegevens worden hiervan gevraagd waardoor het invulwerk van de deelnemers minimaal is. Wij realiseren ons wel dat het voltallig opzoeken van de betreffende poliklinische dossiers (en soms van klinische dossiers) tijd en aandacht vergt.

* In het schrijven van februari 1981 aan de kinderartsen en internisten in de vier noordelijke provincies luidde deze zin: 'Hoewel verscheidene van u in de vier noordelijke provincies reeds deelnamen aan onderzoek terzake geleid door Prof.dr. N.M. Drayer willen wij vanwege de uniformiteit en terwille van landelijke afstemming verzoeken aan deze enquête uw medewerking te verlenen.'

- 2 -

Uit het proefonderzoek bleek dat het nagaan van de dossiers soms moeilijk is en dat een juiste opgave pas kan worden gewaarborgd als alle kinderen en adolescenten met diabetes de polikliniek zijn gepasseerd; dit zou een termijn van drie maanden inhouden. Wij verzoeken u echter indien enigszins mogelijk het formulier vóór 1 maart a.s. terug te zenden.

Groepspraktijken. Deze brief met formulier wordt aan de afzonderlijke klinisch werkzame kinderartsen en internisten gericht. In veel ziekenhuizen met meer kinderartsen en internisten zal het zo zijn dat één specialist het formulier mede namens anderen invult. U wordt verzocht dit in de aangegeven ruimte te vermelden.

Privacy. De privacy is gewaarborgd, de patiëntgegevens zijn anoniem. De initialen worden gevraagd om beter in staat te zijn eventuele dubdelmeldingen (ten gevolge van verhuizing en doorverwijzing) te herkennen.

Het onderzoek wordt begeleid door een commissie* van de landelijke werkgroep 'Epidemiologie van diabetes mellitus op de kinderleeftijd'. Deze werkgroep is voortgekomen uit medisch initiatief. De data-verzameling en bewerking zal plaatsvinden in het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg. De commissie garandeert dat zij u van de resultaten nauwkeurig op de hoogte zal stellen.

Gezien het belang van het onderzoek menen wij een beroep op uw volle medewerking te mogen doen.

Met collegiale hoogachting,

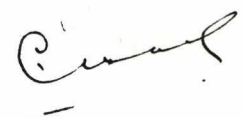
G.J. Vaandrager, kinderarts,
Nederlands Instituut voor
Praeventieve Gezondheidszorg.



G. Losekoot, kinderarts,
Voorzitter van de Nederlandse
Vereniging voor Kindergeneeskunde.



A. Haak, internist,
Voorzitter van de Nederlandse
Internistenvereniging.



* Deze commissie bestaat uit
G.J. Bruining, Rotterdam,
Dr H.F. Dankmeijer, Utrecht,
Prof. Dr G.A. de Jonge, Amsterdam,
Dr G.J. Vaandrager, Leiden,
F.J. Veenhof, Leiden.

Gaarne terugzenden vóór 1 maart 1981,
doch uiterlijk 30 april 1981

A. Gegevens van patiënten met insuline-afhankelijke diabetes (met uitsluiting van zwangerschapsdiabetes = diabetes die uitsluitend manifest is in de laatste drie maanden van de zwangerschap, en van voorbijgaande neonatale diabetes)

- die geboren zijn op of na 1 januari 1959, en bovendien
 - met insulinegebruik begonnen zijn in 1978, 1979 of 1980.
- Gelieve ook patiënten te vermelden die niet meer onder uw behandeling zijn of die zijn overleden.

initialen*	man=m/ vrouw=v	geboortedatum			datum 1e insu- line-injectie			woonplaats op moment van 1e insuline-in- jectie	eventuele opmerkingen
		dag	mnd	jaar	dag	mnd	jaar		
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									

(bij eventueel meer patiënten aan ommezijde vervolgen)

Voorbeeld

initialen*	man=m/ vrouw=v	geboortedatum			datum 1e insu- line-injectie			woonplaats op moment van 1e insuline-in- jectie	eventuele opmerkingen
		dag	mnd	jaar	dag	mnd	jaar		
J.A.v.d.M.	m	03	11	62	16	01	79	Utrecht	Verbroken

* Initialen worden gevraagd om te voorkomen dat eenzelfde patiënt tweemaal in het bestand voorkomt. De initialen worden bij de bewerking van de overige gegevens gescheiden.

Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg
Postbus 124, 2300 AC Leiden

B. In ons adressenbestand komen de volgende kinderartsen/internisten die in uw ziekenhuis werken voor:

- Wilt u, indien deze lijst niet volledig of niet juist is, deze aanvullen en/of wijzigen?
- Wilt u, indien u het formulier mede namens één of meer collega's invult, de betreffende naam/namen aankruisen?

C. Eventuele opmerkingen:

Dit formulier graag ook terugzenden indien u geen patiënt hebt te melden.

Zenden aan dr G.J. Vaandrager, kinderarts,
Ned. Inst. voor Praeventieve Gezondheidszorg
(071-170441), in bijgevoegde antwoortenveloppe.

Voor de polikliniek

Voornaamste criteria voor het incidentieonderzoek
Juveniele Diabetes:

- zij die geboren zijn op of na 1 januari 1959,
en bovendien
- met insulinegebruik begonnen zijn in 1978,
1979 of 1980

NIPG, Leiden

NEDERLANDS INSTITUUT VOOR PRAEVENTIEVE GEZONDHEIDSZORG
NEDERLANDSE VERENIGING VOOR KINDERGEENEESKUNDE
NEDERLANDSE INTERNISTENVERENIGING

Leiden, maart 1981

Geachte collega,

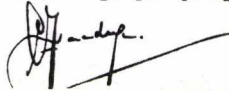
Gaarne herinneren wij u aan het incidentieonderzoek naar juveniele diabetes. Veel inzendingen kwamen reeds binnen; uw enquêteformulier ontvingen wij nog niet. Wij beseffen dat verscheidene uwer eerst alle jeugdige diabetes patiënten hun spreekuur willen zien passeren alvorens het formulier in te zenden.

Het is mogelijk dat uw inzending, indien deze de afgelopen week plaats vond, bij ons nog niet is verwerkt. Het is ook mogelijk dat anderen namens u inzonden; op een aantal formulieren was de betreffende B-vraag namelijk niet ingevuld. In dat geval verzoeken wij u dit hieronder aan te geven en deze brief aan ons te retourneren.

Wij hebben de indruk dat ook in ons land het optreden van juveniele diabetes na het 14e jaar afneemt. Dit, en de relatief kleine leeftijdsgroep, is reden dat met name vele internisten geen patiënten kennen die voldoen aan de betreffende criteria. Ook in dat geval ontvangen wij graag het enquêteformulier terug.

Daar wij vernamen dat sommige van u een extra enquêteformulier op prijs stellen sluiten wij er hierbij een in. Uw inzending gaarne vóór 30 april a.s. tegemoet ziend,

met dank en met collegiale groet,
namens de projectgroep,



Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts.

De gevraagde diabetes-gegevens uit onze praktijk werden reeds ingestuurd door

.....

Indien van toepassing gaarne inzenden in bijgaande antwoortenveloppe
--

MEDEDELINGEN EN BEKENDMAKINGEN

Enquête naar diabetes mellitus bij minderjarigen

In januari 1981 is onder auspiciën van de Nederlandse Kinderen Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Kindereneeskunde een enquête begonnen onder alle klinisch werkzame internisten en kinderartsen in Nederland. Het doel van deze enquête is inzicht te krijgen in het voorkomen van diabetes mellitus bij kinderen van 0-19 jaar. Er is, onder strikte anonimiteit, navraag gedaan naar het voorkomen van nieuwe gevallen over 1978, 1979 en 1980. De enquête wordt uitgevoerd door het Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg/TNO te Leiden (dr. G. J. Vaandrager en F. J. Veenhof) en wordt gesteund door een, twee jaar geleden, opgerichte werkgroep „Epidemiologie van diabetes mellitus bij minderjarigen in Nederland”, met vertegenwoordigers van de Universiteiten, het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne en de beide specialistenverenigingen.

Het verheugt ons de deelnemers te kunnen mededelen dat het grootste deel van de antwoorden op de enquête thans binnen is gekomen. Wij willen hen graag op deze plaats danken voor hun tijd en moeite. Voor dit soort onderzoek is een zo hoog mogelijk percentage antwoorden zeer belangrijk. Collega Vaandrager zal in de komende weken hen, die nog geen tijd hebben gevonden de enquête-antwoorden in te sturen, alsnog per telefoon benaderen; ook indien geen nieuwe gevallen over 1978, 1979 en 1980 werden gezien, is beantwoording belangrijk.

Om te kunnen oordelen of de gekozen methode (enquête-tering) voldoet, werd dezelfde informatie (anoniem) ver-

kregen via de leden van de Diabetes Vereniging Nederland. Op deze wijze werden 250 nieuwe gevallen in de eerder genoemde periode gevonden, 10 tot 20% van het verwachte totale aantal. Deze „double check” maakt het mogelijk de (on)juistheid van de antwoorden te berekenen, als maat van betrouwbaarheid voor de totale informatie. Graag willen we de ouders en kinderen die op deze wijze hun medewerking verleenden en de Diabetes Vereniging Nederland danken voor hun zo belangrijke steun aan dit onderzoek.

De afgelopen 5 jaar is het inzicht in de oorzaak verdiept en zijn betere behandelingsmethoden ontwikkeld voor deze ernstige chronische ziekte, die ongeveer 1 à 2 per 10.000 kinderen (0-14 jaar) elk jaar treft (Norkins 1979).

Om een toekomstig, preventief ingrijpen mogelijk te maken (ENGLAND en ROBERTS 1981) is een toereikende epidemiologische methode een eerste vereiste. Zover is het echter nog niet; de thans verkregen gegevens zijn van direct belang voor de Nederlandsche Internisten Vereniging en de Nederlandse Vereniging voor Kindereneeskunde om aanbevelingen te kunnen opstellen voor de behandeling van de waarschijnlijk meer dan 4.000 minderjarigen met deze ziekte.

Literatuur: ENGLAND, W. L. en S. D. ROBERTS (1981) Immunization to prevent insulin-dependent diabetes mellitus? *Ann. intern. Med.* 94: 395. - NORKINS, A. L. (1979) The cause of diabetes. *Sci. Amer.* 241, nr. 5, 56.

Rotterdam, mei 1981
G. J. BRUINING,
voorzitter van de Werkgroep

Mededeling in het N.T.V.G. d.d. 27 juni 1981
nr. 26

Bassie - hoe zit dat nou?

Jullie hulp bij onderzoek en eventueel die van je ouders

Diabetes in de jeugd

Was je op 1 januari 1981 nog geen 22 jaar? en begon je met diabetes in 1978 of in 1979 of in 1980? Lees dan vooral deze brief!

Hoeveel ???

Velen van jullie kennen Bassie die jongen van 'Meester, hoe zit dat nou met Bassie?' Maar hoeveel van die Bassies zijn er nou eigenlijk? en hoeveel meisjes zijn er met suikerziekte? hoeveel kleuters? hoeveel schoolkinderen? hoeveel tieners en jonge mensen?

We weten er in Nederland eigenlijk nog niets van. In Engeland weten ze dat wel, en in Denemarken. En ook in sommige gebieden van Amerika weten ze precies hoeveel kinderen er zijn met diabetes, en hoeveel tieners. En hoeveel er elk jaar bijkomen. En hoe oud die kinderen en jonge mensen dan precies zijn. Dat hebben ze in die landen dus uitgezocht en nagevraagd.

En in Nederland?

Hier weten we daar nog maar een klein beetje van. We horen dat diabetes in het noorden van Europa meer voorkomt dan in het zuiden, maar we weten niet hoe het in ons land is gesteld.

We lezen in buitenlandse tijdschriften dat kinderen en tieners daar vooral in de wintermaanden met diabetes beginnen. En in de zomer dus minder vaak.

- of dat hier ook zo is?

We weten er te weinig van en dat is jammer want het heeft allemaal te maken met de oorzaken. En daar moeten we met z'n allen meer van te weten komen. Want als we wat meer wisten van de oorzaken, dan zouden we misschien wat meer kunnen doen aan het voorkomen van diabetes.

Wat willen we weten? ?

We willen weten: hoeveel kinderen en tieners in Nederland krijgen diabetes?

is dat voor alle provincies hetzelfde? zijn er bepaalde streken van ons land waar diabetes bij de jeugd vaker voorkomt dan in andere streken?

op welke leeftijd precies begint diabetes? is dat voor jongens en meisjes hetzelfde? en in welke maand is de diabetes begonnen?

Hoe?

Hoe komen we daar nou achter? Daar is goed over nagedacht en met vele mensen is er overlegd. Toen is besloten om aan alle kinderartsen en alle internisten van Nederland een brief te sturen met de vraag hoeveel diabetespatiënten ze kennen die geboren zijn vanaf 1 januari 1959 en met diabetes zijn begonnen in 1978, 1979 of in 1980, en hoe oud ze toen precies waren.

We vragen natuurlijk niet naar de naam want die hoeven we niet te weten, maar wel de initialen (de eerste letter van de voornaam en van de achternaam) dan komer er geen vergissingen en dubbele tellingen.

Jullie hulp!

Hoe weten we nu dat we zo nauwkeurig mogelijk alles weten? We weten natuurlijk of alle kinderartsen en internisten antwoord gaven. Eventueel stuurden we een herinnering of gingen er heen.

Maar of er niemand vergeten werd, hoe weten we dat? We hebben daarvoor een goede controle bedacht en dat zijn jullie zelf.

Als ieder die in 1978 of 1979 of 1980 voor het eerst een insulineprik kreeg en toen nog een 20 jaar was, ons schrijft, dan komen we precies te weten hoe compleet onze gegevens zijn.

Bijvoorbeeld: Als we 100 formuliertjes van jullie krijgen en we hebben zelf van de dokters 95 van die 100 gekregen dan kan je zeggen dat we bij elke 95 kinderen die we geteld hebben er 5 bij moeten optellen. Vul je hieronder het antwoord in en stuur je dat even op?

Voor de kleintjes doen we een beroep op de ouders: wilt u het invullen en ons toesturen?

Een postzegel is niet nodig.

Het spreekt vanzelf dat we in 'diabc' de uitslag van dit onderzoek zullen meedelen. Maar dat zal nog wel even duren.

Hartelijk dank,

Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts
Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg, Leiden

Voorbeeld (voor Bassie Springintveld)

initialen	man = m vrouw = v	geboortedatum			datum 1e insuline-injectie		woonplaats op moment van 1e	eventuele opmerkingen
		dag	mnd	jaar	mnd	jaar		
B.S.	m	03	11	72	01	79	UTRECHT	geen

afknippen langs deze lijn



(Geen postzegel nodig)

STUREN NAAR:
Diabetes Vereniging Nederland
Antwoordnummer 1741
3561 LG Utrecht

In te vullen alleen door hen

- die geboren zijn op of na 1 januari 1959, en bovendien
- met insulinegebruik begonnen zijn in 1978, 1979 of 1980

1.

initialen	man = m vrouw = v	geboortedatum			datum 1e insuline-injectie		woonplaats op moment van 1e	eventuele opmerkingen
		dag	mnd	jaar	mnd	jaar		

2 ● is thans onder behandeling van:

(aankruisen wat van toepassing is)

- kinderarts ☐ zo ja, naam kinderarts
- en of internist ☐ zo ja, naam internist
- niet bij kinder-arts of internist ☐ zo ja, bij wie onder behandeling?

uit: DIABC april 1981 no 4

**nederlands instituut voor
praeventieve gezondheidszorg tno**

 organisatie voor
toegepast natuurwetenschappelijk
onderzoek

 bezoekadres
wassenaarseweg 56
leiden

 postadres
postbus 124
2300 AC Leiden

telefoon 071 - 17 04 41

 postrekening 20.22.77
bankrekening 56.70.25.500
a.b.n. oegstgeest

 datum 24 maart 1982
uw brief
ons nummer GV/ak
bijlagen
onderwerp

Geachte collega,

Zoals u weet zijn we thans ver gevorderd met het onderzoek naar het voorkomen van juveniele diabetes, type I. Van 305 kinderen met insuline-afhankelijke diabetes ontvingen we via diabc initialen, geslacht, geboortedatum, datum van eerste insuline-injectie, de woonplaats op dat moment en de naam van de behandelend arts.

Het volgende kind gaf aan dat hij/zij bij u onder behandeling is:

initialen	man =m vrouw=v	geboortedatum	datum 1e insuline- injectie	woonplaats op moment van 1e	eventuele opmerkingen
		dag mnd jaar	mnd jaar	insuline-injectie	

Omdat wij graag zeker zouden willen weten dat het hier gaat om een juiste opgave verzoeken wij u ons te laten weten of de gegevens zoals wij die van de betreffende persoon ontvingen correct zijn.

Reeds dank,

met collegiale groet,

Dr. G.J. Vaandrager, kinderarts

Uw nummer:

Bovenstaande gegevens zijn:

juist/onjuist

Indien onjuist, gaarne correctie:

.

Ingesloten: 1 antwoordenvolpoe

Bijlage 5

Aantal aanmeldingen in het specialistenbestand en in het DVN-bestand in diverse subgroepen, met ascertainmentpercentages en meldingspercentages (0-19 jaar; 1978-1980)

Number of cases reported by the physicians and by the patients (members of the Netherlands Diabetes Association) assigned to different subgroups, with ascertainment- and reporting percentages (0-19 years; 1978-1980)

subgroepen	specialisten- bestand	DVN- bestand	in beide bestanden	ascertainment- percentage	meldings- percentage
1. soort behandelend arts					
kinderarts	856	206	194	94	23
internist	415	99	74	75	18
2. geslacht					
man	682	167	145	87	21
vrouw	589	138	123	89	21
3. leeftijd					
0 - 4 jr	179	50	49	98	27
5 - 9 jr	323	90	80	89	25
10 - 14 jr	463	99	87	88	19
15 - 19 jr	306	66	52	79	17
4. urbanisatiegraad					
platteland	170	40	34	85	20
verstedelijkt	479	131	116	89	24
grote gemeente	622	134	118	88	19
5. provincie					
Groningen	54	10	8	80	15
Friesland	74	11	11	100	15
Drente	36	9	7	78	19
Overijssel+Z.IJ.P.	87	27	24	89	28
Gelderland	144	43	38	88	26
Utrecht	68	9	8	89	12
N-Holland	191	41	35	85	19
Z-Holland	305	80	68	85	22
Zeeland	45	10	9	90	20
N-Brabant	177	48	43	90	24
Limburg	90	17	17	100	19
6. maand van 1e insulineinjectie ¹					
januari	115	25	17	68	15
februari	123	34	30	88	24
maart	106	20	19	95	18
april	81	16	15	94	19
mei	92	18	16	89	17
juni	101	26	24	92	24
juli	89	24	22	92	25
augustus	107	29	25	86	23
september	119	28	27	96	23
oktober	117	32	29	91	25
november	114	28	24	86	21
december	106	25	20	80	19
7. jaar van 1e insulineinjectie					
1978	401	82	70	85	18
1979	440	106	89	84	20
1980	430	117	109	93	25
gehele groep	1271	305	268	88	21

¹ Van één patiënt is de maand onbekend.

HUISDRUKKERIJ NIPG-TNO