

**BEHANDELING, CONTROLE EN METABOLE INSTELLING
VAN PATIENTEN MET DIABETES MELLITUS TYPE II
EN DE PREVALENTIE VAN LATE COMPLICATIES
BIJ DEZE PATIENTEN**

**(TREATMENT, FOLLOW-UP AND METABOLIC
REGULATION OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
TYPE II AND THE PREVALENCE OF LATE
COMPLICATIONS IN THIS GROUP OF PATIENTS)**

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. C.J. RIJNVOS EN
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN

DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP

27 SEPTEMBER 1989 OM 13.45 UUR

DOOR

*SIMON VERHOEVEN
GEBOREN TE UTRECHT*

PROMOTIECOMMISSIE

PROMOTOR : Prof. Dr. A.F. Casparie

PROMOTOR : Prof. Dr. E. v.d. Does

OVERIGE LEDEN : Prof. Dr. J. C. Birkenhäger
Prof. Dr. A. Hofman

Het verschijnen van dit proefschrift
werd mede mogelijk gemaakt door:
het Diabetes Research Fonds Nederland
en
Eli-Lilly-Nederland

Druk: W. v.d. Most en Zn. B.V. Heerde
Grafische vormgeving: Roelof Koebrugge GVN Heerde

aan Ans,
Cathelijne, Beatrijs en Justus

Inhoudsopgave.

Hoofdstuk 1.

Inleiding, doelstelling en opzet van het onderzoek.	5
1.1. Achtergronden.	5
1.2. Probleemstelling, doelstelling en vraagstelling.	6
1.3. Relevantie van het onderzoek.	6
1.4. Opzet van het onderzoek.	7

Hoofdstuk 2.

Huidige inzichten betreffende de ziekte diabetes mellitus.	8
2.1. Criteria voor de diagnose diabetes mellitus.	8
2.2. Inzichten betreffende aetiologie en pathofysiologie van diabetes mellitus.	9
2.3. Incidentie en prevalentie van diabetes mellitus type I en II.	11

Hoofdstuk 3.

De huidige inzichten betreffende de late complicaties van diabetes mellitus.	13
3.1. De prevalentie van de late complicaties.	13
3.2. De achtergronden van de late complicaties en een overzicht van de huidige inzichten.	14
3.2.a. Biochemie en histologie.	14
3.2.b. Factoren die een rol spelen bij het ontstaan van late complicaties.	16
3.2.b.1. Klinisch-epidemiologisch onderzoek.	16
3.2.b.2. Dierexperimenteel onderzoek.	19
3.2.c. De bijzondere rol van de macrovasculaire afwijkingen.	19
3.2.d. Andere factoren die mogelijk van invloed zijn bij de kans op het optreden van microangiopathie.	19
3.2.e. Overlevingsduur bij diabetes mellitus en de factoren die dit bepalen.	20
3.2.f. Slotopmerking ten aanzien van de late complicaties.	20

Hoofdstuk 4.

De late complicaties afzonderlijk besproken.	21
4.1. Macrovasculaire afwijkingen.	21
4.1.a. Coronairaanandoeningen.	21
4.1.b. Perifeer arterieel vaatlijden.	22
4.1.c. Cerebrovasculair vaatlijden.	24
4.1.d. Risicofactoren voor macrovasculaire complicaties, de factor diabetes zelf, de glucoseregeling, duur van de diabetes en de leeftijd.	24
4.1.e. Samenvatting macrovasculaire complicaties.	26

4.2.	Nefropathie.	26
4.2.a.	De histologie en pathofysiologie.	26
4.2.b.	De microalbuminurie, samenhangende factoren en prevalentiecijfers.	27
4.2.c.	Samenvatting nefropathie.	29
4.3.	Neuropathie en voetproblemen.	29
4.3.a.	Perifere neuropathie.	29
4.3.b.	Autonome neuropathie.	31
4.3.c.	De voetproblemen bij diabetes mellitus.	32
4.3.d.	Samenvatting neuropathie en voetproblemen.	33
4.4.	Retinopathie.	34
4.4.a.	Klinisch beeld en het vastleggen van de retinopathie.	34
4.4.b.	Pathogenese, beïnvloedende factoren.	35
4.4.c.	Prevalentie van de retinopathie.	35
4.4.d.	Lichtcoagulatie.	38
4.4.e.	Samenvatting retinopathie en maculopathie.	38
4.5.	Commentaar op onderzoek over de late complicaties.	39

Hoofdstuk 5.

Patiënten, methoden en statistiek.		41
5.A.	Patiënten.	41
5.A.1.	Inleiding.	41
5.A.2.	Toelatingscriteria.	41
5.A.3.	De patiënten met diabetes mellitus (type I en type II) te Heerde.	42
5.A.4.	De vorming van de onderzoeksgroepen.	43
5.A.5.	Benadering van patiënten en controlegroep, de leeftijdslimiet, plaats en tijdspanne van het onderzoek.	44
5.A.6.	Degenen, die niet konden of wilden deelnemen.	45
5.B.	Methoden.	45
5.B.I.	Anamnestiche vragen.	46
5.B.II.	Het lichamelijk onderzoek.	51
5.B.III.	Laboratoriumonderzoek.	53
5.B.IV.	Aanvullende onderzoeksmethoden (E.C.G., thermoesthesiometrie, fundusfotografie).	56
5.C.	Statistiek.	60

Hoofdstuk 6.

De resultaten.		62
6.I.	Algemene gegevens.	63
6.I.1.	Basisgegevens van de twee groepen.	63
6.I.2.	Basisgegevens van de groep diabetespatiënten.	67
6.I.3.	Anamnestiche gegevens betreffende de behandeling en de controle van diabetes mellitus.	69
6.I.4.	Anamnestiche gegevens betreffende acute ontregelingen en complicaties.	70
6.I.5.	Subjectieve beleving van de ziekte diabetes mellitus en de complicaties.	71

6.I.6.	De metabole instelling van de diabetesgroep.	71
6.I.7.	Nuchtere C-peptide.	75
6.II.	De late complicaties.	76
6.II.A.	De macrovasculaire complicaties.	76
6.II.A.1.	Risicofactoren.	76
6.II.A.2.	Ischaemische hartziekte.	82
6.II.A.3.	Cerebrovasculair lijden.	85
6.II.A.4.	Perifeer arterieel vaatlijden.	85
6.II.B.	De nefropathie.	86
6.II.B.1.	Anamnestiche aanwijzingen voor nier- en urinenewegaandoeningen.	86
6.II.B.2.	Albumine-excretie in de urine (microalbuminurie).	86
6.II.B.3.	Uitscheiding totaal eiwit in de urine.	89
6.II.B.4.	De serumkreatinewaarden.	90
6.II.C.	De neuropathie inclusief de diabetische voet.	92
6.II.C.1.	De perifere neuropathie.	92
6.II.C.2.	De autonome neuropathie.	95
6.II.C.3.	De diabetische voetafwijkingen.	97
6.II.D.	De retinopathie en maculopathie.	97
6.II.D.1.	Anamnestiche aanwijzingen voor retinopathie.	97
6.II.D.2.	Visusbepalingen.	97
6.II.D.3.	De fundusafwijkingen en de betekenis van de funduscamera.	98

Hoofdstuk 7.

Beschouwing van de resultaten.		104
7.1.	Inleiding.	104
7.2.	Basisgegevens van de de beide onderzochte groepen.	108
7.3.	De basisgegevens van de groep patiënten met diabetes mellitus type II.	110
7.3.a.	Bekende duur van de diabetes mellitus.	110
7.3.b.	Behandeling van de diabetes mellitus.	111
7.3.c.	De controle van diabetesinstelling en de controle op de retinopathie.	112
7.3.d.	De ontregelingen en de complicaties.	114
7.3.e.	Subjectieve beleving van diabetes en complicaties	114
7.3.f.	De metabole instelling van de groep patiënten met diabetes mellitus.	115
7.4.	Samenvattende opmerkingen ten aanzien van 7.1-7.3.	117
7.5.	Beschouwing van de gegevens over de late complicaties.	118
7.5.a.	De macrovasculaire complicaties.	118
7.5.a.1.	De risicofactoren.	118
7.5.a.2.	Ischaemische hartziekte.	120
7.5.a.3.	Het cerebrovasculair lijden.	120
7.5.a.4.	Het perifeer arterieel vaatlijden.	121
7.5.b.	De nefropathie.	121
7.5.b.1.	De microalbuminurie.	122
7.5.b.2.	De proteinurie.	123
7.5.b.3.	Het kreatininegehalte in het serum.	123

7.5.c.	De neuropathie en de diabetische voet.	123
7.5.c.1.	De perifere neuropathie.	123
7.5.c.2.	De autonome neuropathie.	125
7.5.c.3.	De diabetische voetafwijkingen.	126
7.5.d.	De diabetische retinopathie en maculopathie.	127
7.5.d.1.	De visus.	127
7.5.d.2.	De fundusafwijkingen en de waarde van de fundusfotografie.	127
7.6.	De complicaties bij de leeftijdscategorieën onder en boven de 70 jaar; samenvattende opmerkingen.	129
7.7.	Samenvattende opmerkingen bij hoofdstuk 7.5. en 7.6.	131

Hoofdstuk 8.

Conclusies uit het onderzoek voor de gezondheidszorg als geheel en voor de zorg van de huisarts.

8.1.	Conclusies ten aanzien van controle, behandeling en metabole regeling.	133
8.1.a.	De diabetescontrole.	133
8.1.b.	De oogheelkundige controle.	134
8.1.c.	De metabole regeling.	135
8.2.	Conclusies ten aanzien van de late complicaties.	137
8.2.a.	De retinopathie.	137
8.2.b.	De nefropathie.	138
8.2.c.	De neuropathie en de diabetische voetafwijkingen.	139
8.2.d.	De macrovasculaire afwijkingen.	140
8.3.	Enkele opmerkingen, op basis van het onderzoek, ten aanzien van het effect van vergrijzing van de bevolking.	141

Hoofdstuk 9.

De begeleiding van de patiënt met diabetes mellitus type II in toekomstig perspectief.

9.1.	Praktijkorganisatie.	143
9.2.	Samenwerking tussen de eerste en tweede lijn.	144
9.3.	De opleiding en nascholing van de huisarts.	145
9.4.	Het periodiek onderzoek.	145
9.5.	Slotopmerking.	147
—	Samenvatting	149
—	Summary.	155
—	Literatuur.	159

HOOFDSTUK 1.

Inleiding; doelstelling en opzet van het onderzoek.

1.1. Achtergronden.

Diabetes mellitus is een frequent voorkomende stofwisselingsaandoening, die in minstens twee afzonderlijke ziekten uiteenvalt. Dit zijn het type I diabetes mellitus, de insuline-afhankelijke vorm en het type II diabetes mellitus, de niet primair insuline-afhankelijke vorm.

Beide typen hebben gemeen dat zogenaamde late complicaties kunnen ontstaan.

Dit zijn afwijkingen van de ogen, nieren, zenuwen, hart en bloedvaten, die zich in de loop van de ziekte diabetes mellitus kunnen ontwikkelen.

Type II diabetes mellitus komt ook in Nederland veel voor; er wordt wel aangenomen dat er ongeveer 200.000 patiënten met type II bekend zijn, tegenover ongeveer 50.000 patiënten met type I diabetes mellitus.

De meeste patiënten met het type II diabetes mellitus worden in Nederland door de huisarts behandeld en gecontroleerd. In zijn zogenaamde "Basistakenpakket" wordt de zorg voor de patiënt met type II diabetes mellitus als zodanig expliciet genoemd.

Er zijn echter weinig gegevens bekend over de populatie patiënten met type II diabetes mellitus.

Met name ontbreken veel gegevens over de wijze van controle en behandelen, de mate van metabole instelling, de prevalentie van late complicaties en de vroege stadia van deze late complicaties.

De schaarse Nederlandse literatuur van recente datum geeft vooral informatie over de wijze van controleren, behandelen en de mate van metabole instelling. ^{1,2,3} In slechts een enkel onderzoek wordt iets aangestipt over het voorkomen van de late complicaties. ⁴ In de buitenlandse literatuur is wel vrij veel onderzoek bekend, waarin de prevalentie van de late complicaties voorop staat. ⁵

De bruikbaarheid van de gegevens ten aanzien van de kwaliteit van de behandeling en het voorkomen van late complicaties, wordt ook in de buitenlandse onderzoeken beperkt door een aantal factoren, die hieronder in het kort worden beschreven:

- In een aantal studies wordt geen onderscheid gemaakt tussen type I en type II diabetes mellitus. ^{6,13}

Met name is nogal eens een misverstand het type II te beperken tot de patiënten, die alleen dieet, eventueel gecombineerd met orale middelen gebruiken. ⁴

De patiënten, die later insuline zijn gaan gebruiken, doch hier niet primair van afhankelijk zijn, worden dan uitgesloten of eventueel beschouwd als type I diabetes mellitus.

- Vaak betreft het onderzoek alleen de bezoekers van een diabetespolikliniek, wat tot vertekening van de resultaten leidt. ⁷
- In weer andere gevallen blijft het onderzoek beperkt tot een bepaalde leeftijdsgroep, bijvoorbeeld alle patiënten boven de 65 jaar. ^{8,9}

- In de huisartspraktijk verricht onderzoek berust nogal eens op gegevens van de behandelende arts, die veelal een summier methode van registreren hanteert.¹⁰
- Tot slot is een buitenlandse populatie mogelijk niet volledig vergelijkbaar met de Nederlandse bevolking. Dit speelt onder andere een rol als diabetespatiënten van niet-Kaukasische afkomst in een studie zijn betrokken, zoals in Amerikaans onderzoek nogal eens het geval is.¹¹

1.2. Probleemstelling, doelstelling en vraagstelling van het onderzoek.

Uit de inleiding is het probleem duidelijk geworden dat er slechts schaarse gegevens in Nederland bestaan over de behandeling, controle en metabole instelling van type II diabetespatiënten. Nog minder gegevens zijn van deze groep bekend over de prevalentie van late complicaties.

Doelstelling van dit onderzoek was hierover in Nederland meer gegevens te verkrijgen. Dit werd vertaald in de volgende vraagstellingen:

- a. Hoe is de behandeling, controle en metabole instelling in een groep patiënten met diabetes mellitus type II.
- b. Hoe is de prevalentie van de late complicaties bij type II diabetes mellitus, met name van de vroege stadia van deze complicaties.

Omdat het bekend is, dat de complicaties van diabetes mellitus type II niet specifiek zijn en ook in een oudere populatie zonder diabetes voorkomen, moet onder b. ook de vraag beantwoord worden, in hoeverre deze afwijkingen bij een populatie zonder diabetes mellitus voorkomen.

De beantwoording van de bovenstaande vragen was de doelstelling van dit onderzoek. Zeker was *niet* de doelstelling van dit onderzoek, om correlaties tussen complicaties en diverse factoren als glucoseregeling, bloeddruk en dergelijke op te sporen.

Hiervoor zijn prospectieve studies met grotere aantallen nodig. Deze onderzoeken zijn of worden internationaal op ruime schaal uitgevoerd.^{12,13}

1.3. Relevantie van het onderzoek.

Gegevens uit dit onderzoek, vooral die ten aanzien van de complicaties, zijn van waarde voor de gezondheidszorg als geheel, voor de huisartsen als groep en voor de individuele huisarts.

a. *De gezondheidszorg als geheel.*

Door de dubbele vergrijzing van de bevolking, en door de toenemende welvaart zal de groep patiënten met diabetes mellitus type II groter worden.¹⁴

De consequenties van deze (dubbele) vergrijzing zijn onduidelijk, omdat op dit moment de prevalentie van de late complicaties en de verdeling ervan over de verschillende leeftijden niet goed bekend is.

Bij het verkrijgen van gegevens over bijvoorbeeld retinopathie is een afstemming van oogheelkundige voorzieningen nu en in de toekomst mogelijk. Ditzelfde geldt voor de chirurgische voorzieningen in relatie tot de diabetische voetafwijkingen.

Verder lijkt het ook aannemelijk, dat door het nastreven van een nauwkeuriger metabole controle de groep patiënten met diabetes mellitus type II, die insuline krijgt, zich zal uitbreiden.¹⁵

Getallen over het aantal patiënten, dat hiervoor in aanmerking zal komen, zijn schaars; een ruwe schatting zal kunnen worden gebaseerd op grond van dit onderzoek.

b. *De huisartsen als groep.*

In 1983 is door de beroepsgroep de surveillance van diabetes mellitus type II in het "Basistakenpakket van de huisarts" vastgelegd.^{16,17}

Cijfers over late complicaties zijn relevant om de belasting van de eerste lijn bij goede begeleiding in te schatten. (bijvoorbeeld de zorg voor de diabetische voet). Getallen over de metabole instelling en eventuele noodzakelijke overschakeling naar insuline zijn van belang voor het maken van werkafspraken met internisten. (bijvoorbeeld: rekent de huisarts de stabiel met insuline ingestelde patiënt met type II diabetes tot zijn zorg?)

c. *De huisarts individueel.*

Naast een goede controle van de glucosespiegels, wordt de huisarts geacht een periodiek jaarlijks onderzoek uit te voeren.^{18,19,20,21}

Hiervoor zijn protocollen ontworpen. Waarop in dit periodiek onderzoek de nadruk zal moeten liggen kan mogelijk mede gebaseerd worden op de prevalentiecijfers van de complicaties uit dit onderzoek.

1.4. **Opzet van het onderzoek.**

Om de vraagstelling uit paragraaf 1.3. te beantwoorden is een explorerende en inventariserende studie opgezet naar het voorkomen van late complicaties van diabetes mellitus type II.

Daartoe werd een representatieve groep van 137 diabetespatiënten gekozen uit het totaal van 183 patiënten met diabetes mellitus type II in het dorp Heerde (totaal huisartspraktijken, bevolking 12.000 zielen).

Om de resultaten in een juist perspectief te plaatsen, is naast de diabetesgroep ook een controlegroep, groot 128 personen ingevoerd, die naar leeftijd en geslacht dezelfde opbouw had als de diabetesgroep. Voor alle details over de samenstelling van de diabetes- en controlegroep zij verwezen naar hoofdstuk 5.

Bij het opsporen van complicaties werd bij dit onderzoek gebruik gemaakt van redelijk verfijnde en diepgaande methoden om complicaties al in een vroeg stadium te ontdekken. Deze methoden zijn in de praktijk door de huisarts niet altijd routinematig toepasbaar. Het belang van het opsporen van de complicaties in een vroeg stadium werd mede bepaald door het feit, dat er ook bij type II diabetespatiënten aanwijzingen zijn dat goede glucoseregeling van belang zou kunnen zijn om het ontstaan van de late complicaties tegen te gaan.¹⁵

Naast het opsporen van de late complicaties is, gezien de vraagstelling, in de diabetesgroep ook onderzoek gedaan naar de wijze van behandeling, controle en de mate van de metabole instelling. Deze gegevens zijn minder goed te generaliseren, dan die van de late complicaties, omdat zij meer een afspiegeling zijn van de huidige gang van zaken in deze specifieke praktijken te Heerde. De praktijkvoering te Heerde hoeft immers niet representatief te zijn voor geheel Nederland.

HOOFDSTUK 2.

Huidige inzichten betreffende de ziekte diabetes mellitus.

2.1. Criteria voor de diagnose diabetes mellitus.

Diabetes mellitus (D.M.) is een stofwisselingsziekte, waarbij de verhoogde bloedsuikers (en glucosurie) op de voorgrond staan. ²² In feite is het een verzamelnaam voor minstens twee afzonderlijke ziekten: het zogenaamde type I, ook wel de insuline-afhankelijke vorm genoemd, en het type II, de niet primair insuline-afhankelijke vorm.

In 1980 heeft het W.H.O. (World Health Organization) Expert Committee on Diabetes Mellitus aanbevelingen gedaan om de criteria voor de diagnose diabetes mellitus scherp te omschrijven. ^{23,24}

De invoering van de categorie "impaired glucose tolerance" (I.G.T. "gestoorde glucose tolerantie") was één van de belangrijkste verbeteringen hierbij, vergeleken met de tot dan toe gehanteerde indeling en criteria. ^{25,26,27} Patiënten uit deze I.G.T.-groep werden vroeger vaak als diabetespatiënt beschouwd, met alle gevolgen van dien. Onnodige medicalisering, opleggen van dieet en afkeuring, vielen deze groep ten deel. Het is inmiddels komen vast te staan, onder andere door de Bedfordstudy, dat slechts 1,5% van deze groep per jaar een echte diabetes mellitus ontwikkelt. ²⁸

Naast de nuchtere glucosewaarde wordt, volgens de nieuwe W.H.O. richtlijnen, een orale glucose belastingtest uitgevoerd met 75 gram glucose, waarbij de waarde 2 uur na deze gift mede bepalend is voor de klassificatie.

De criteria zijn weergegeven in het onderstaande schema:

Tabel 2.1. W.H.O. criteria diabetes mellitus (capillair bloed)

Zeker D.M.:	- nuchter bloedsuiker (blds.)	≥	6,7 mmol/l.
	en:		
	- blds. 2 uur na 75 gr. glucose	≥	11.1 mmol/l.
D.M. uitgesloten	- nuchter blds.	≤	6.6 mmol/l.
	en:		
	- blds. 2 uur na 75 gr. glucose	≤	7.7 mmol/l.
I.G.T.:	- nuchter blds.	≤	6.6 mmol/l.
	en:		
	- blds. 2 uur na 75 gr. glucose		7.8-11.0 mmol/l.
Moeilijk te klassificeren	- nuchter blds.	≥	6.7 mmol/l.
	en:		
	- blds. 2 uur na 75 gr. glucose	≤	7.7 mmol/l.

Opgemerkt dient te worden, dat de waarden van veneus bloed ten opzichte van capillair bloed, wanneer het gaat om de niet-nuchtere bloedsuikers, 1.1 mmol/l. lager moeten worden aangehouden.

2.2. Inzichten betreffende aetiologie en pathofysiologie van diabetes mellitus.

De W.H.O. duidde voor het eerst in 1980 de twee belangrijkste vormen van D.M. aan als type I en type II.^{29,30} Zeer verwarrend is in veel studies, dat het type II vaak alleen beperkt wordt tot de patiënten, die dieet of dieet met orale medicatie gebruiken; terwijl tot het type I alle patiënten die insuline gebruiken worden gerekend. Voordat verder op het overige onderscheid tussen de twee typen D.M. wordt ingegaan, moet hier reeds duidelijk worden gesteld, dat het type I die groep omvat met speciale kenmerken (tabel 2.2.), die al snel van insuline afhankelijk is, terwijl het type II naast de patiënten met dieet of dieet plus orale medicatie, ook een groep omvat, die later insuline is gaan gebruiken. Dit insulinegebruik bij de D.M. type II-groep is nodig om goede bloedsuikerspiegels te handhaven, doch niet om een ketoacidose te voorkomen.²²

Bij het type I D.M. is er sprake van een absoluut tekort aan insuline, ten gevolge van een destructief proces van de betacellen in de pancreas.³⁰ Genetische factoren spelen hierbij een rol; met name blijkt er een sterke associatie te bestaan tussen D.M. type I en het patroon HLA-DR-3 en HLA-DR-4.^{31,32} Zo kan de combinatie HLA-DR-3/HLA-DR-4 de kans op het krijgen van diabetes 20-40 keer doen toenemen. Het verdwijnen van de betacellen lijkt een auto-immuunproces te zijn; zogenaamde "island cell antibodies" (I.C.A.'s) zijn een meetbare afspiegeling van dit proces. Daarnaast hebben bij het ontstaan van D.M. type I virusinfecties zeer waarschijnlijk een betekenis.^{33,34}

Een samenvattende hypothese over de aetiologie van D.M. type I zou als volgt kunnen luiden: mogelijk is er bij de D.M. type I sprake van een proces van auto-immuunvernietiging van de betacellen bij genetisch vatbare individuen, misschien in gang gezet door omgevingsfactoren zoals een virusinfectie.³⁵

Minstens zo complex zijn ook de achtergronden voor het ontstaan van D.M. type II.

Eén van de factoren, die een rol speelt, is het bestaan van de zogenaamde "insulineresistentie". Dit wordt mede aannemelijk gemaakt door metingen in het perifere bloed van normale tot verhoogde insulinespiegels bij deze patiënten.³⁶ Centraal bij de insulineresistentie speelt een rol een verandering in de functie van de insulinerceptoren van de cel (vermindering in aantal of verminderde binding van insuline) of een verandering van wat na de receptor in de cel gebeurt: het "post receptor defect".³⁷

De laatste tijd wordt ook bij de D.M. type II toch weer sterk de nadruk gelegd op afwijkingen in de secretie van de insuline. Zelfs zijn er aanwijzingen, dat ook bij het type II D.M. de betacelmasse afneemt.

Zeerecente publikaties onder andere van Cahill (1988) maken melding van het mogelijk aanwezig zijn van beide mechanismen.^{38,39} Zeker is dat bij D.M. type II erfelijke factoren een zeer grote rol spelen; in ieder geval zijn ze van nog grotere betekenis dan bij type I.⁴⁰ De wijze van overerving is complex; van de type II patiënten heeft 40% een positieve familieanamnese.²⁶⁰

Daarnaast is bij het type II D.M. overgewicht een zeer belangrijk element om de afwijking diabetes te doen ontstaan.^{41,42} Een samenvattende hypothese bij type II D.M. zou kunnen luiden: bij het type II D.M. is er sprake van een erfelijk bepaald

geleidelijk verlies van betacellen en/of erfelijk bepaalde veranderingen in de insulinerceptoren, waarbij door overgewicht de afwijking in de loop der jaren eerder aan het licht komt. ⁴³ Moeilijk te beantwoorden is overigens de vraag:

Welk verlies aan secretie of toename van insulineresistentie is met het klimmen der jaren fysiologisch?

In de literatuur wordt met het toenemen van de leeftijd een hogere grenswaarde bij de glucosebelasting aangegeven; per decade zou boven de 60 jaar de grenswaarde stijgen met 0,5-0,7 mmol/l. ⁴⁴.

Het klinisch onderscheid tussen D.M. type I en type II is niet altijd even gemakkelijk te stellen. In tabel 2.2. zijn de verschillen samengevat ⁴⁵:

Tabel 2.2. Onderscheid type I en type II diabetes mellitus.

Type I	Type II
– leeftijd meestal onder de 30 jaar.	– leeftijd meestal boven de 30 jaar.
– gewicht normaal tot verlaagd.	– gewicht vaak boven normaal.
– direct al afhankelijk van exogeen toegediende insuline.	– in principe niet afhankelijk van exogeen toegediende insuline.
– ketoacidose, c.q. ketonurie bij ontregeling.	– geen ketoacidose c.q. ketonurie bij ontregeling.
– associatie met HLA-DR-3 en HLA-DR-4.	– geen associatie met HLA-patronen.
– aanwezigheid van ICA (antistoffen tegen betacellen).	– zeer lage spiegels of geen ICA.
– * C-peptiden (zeer) laag.	– hogere waarden C-peptiden.

* Het C-peptide is een polypeptide, afkomstig van het proinsuline dat zich in de betacellen splitst in gelijke hoeveelheden insuline en C-peptide. In tegenstelling tot insuline wordt slechts een minimale fractie geëxtraheerd door de lever en is ook na toediening van exogene insuline nog exact te bepalen als maat voor de endogene insulineproductie. ⁴⁶.

Bovenstaande tabel geeft het klinisch onderscheid zeer schematisch weer. In de praktijk komen er wel uitzonderingen voor, zoals het op latere leeftijd beginnen van D.M. type I, ⁴⁷, het soms voorkomen van vrij hoge spiegels ICA bij D.M. type II, ⁴⁸, en het verdwijnen van ICA bij langere duur van D.M. type I. ⁴⁹ Ook het voorkomen van overlappende waarden in C-peptiden ⁵⁰, en het voorkomen van een vroeg D.M. type II, dat zich later ontwikkelt tot een D.M. type I, maakt het onderscheid er niet gemakkelijker op. ⁵¹.

Het beeld van D.M. type I en type II wordt nog gecompliceerder door het onderscheiden van een aantal subgroepen. Voor de volledigheid worden ze hier alleen kort genoemd:

D.M. type I kan worden onderverdeeld in een type Ia, dat op (zeer) jeugdige leeftijd begint, en een type Ib, dat sluipender begint op middelbare leeftijd. ⁵².

D.M. type II kent ook een type IIa, gekenmerkt door een fors overgewicht, en een type IIb met een normaal gewicht. ⁵³.

Daarnaast kent het D.M. type II nog weer een aparte groep: MODY (Maturity Onset of the Young), een vorm van D.M. die al op jonge leeftijd begint, maar niet insuline-afhankelijk is. ⁵⁴.

2.3. Incidentie en prevalentie van Diabetes Mellitus type I en II.

Diverse studies zijn over de gehele wereld verricht naar incidentie en prevalentie van D.M. Helaas is soms de scheiding tussen type I en type II afwezig. Onder andere een Amerikaanse studie van recente datum (Tecumseh, 1982) geeft een gezamenlijke prevalentie voor D.M. type I en type II aan van 2,9%.⁵⁵ Ook incidentie- en prevalentiecijfers verzameld in huisartspraktijken door het Nijmeegs Universitair Huisartsinstituut (N.U.H.I.) geven geen scheiding aan tussen de type I en type II D.M. In de periode tussen 1978 en 1982 geven de N.U.H.I. cijfers voor D.M. (type I en type II) een incidentie van 0,19% en een prevalentie van 1,6%.^{56,57}

2.3.a. Incidentie en prevalentie van D.M. type I. (Kaukasisch ras).

Onderzoek in de Verenigde Staten (Rochester, 1983) geeft voor D.M. type I een incidentie van : 8,4/100.000.⁵⁸ De prevalentie voor D.M. type I wordt in een ander Amerikaans onderzoek, gepubliceerd in 1984, opgegeven als 0,18%.⁵⁹

Ditzelfde getal wordt ook vermeld in een Finse studie uit 1985: de prevalentie van D.M. type I bedroeg daarin 0,20%.⁵¹

Een in Denemarken verricht onderzoek (1985) geeft een prevalentie aan van patiënten behandeld met insuline: 0,33% voor het vrouwelijk geslacht; 0,36% voor het mannelijk geslacht. Helaas wordt insulinebehandeling hierin min of meer gelijkgesteld met het aanwezig zijn van D.M. type I.^{60,61}

2.3.b. Incidentie en prevalentie van D.M. type II. (Kaukasisch ras).

De al eerder genoemde studie uit Rochester⁵⁸ geeft voor D.M. type II een incidentie van: 125,6/100.000. De prevalentie in de V.S. voor D.M. type II bedraagt in een andere, eerder genoemde studie: 2,25%⁵⁹, terwijl de eveneens eerder genoemde Finse studie uit 1985 een getal van 2,14% geeft.⁵¹ Crebolder in Nederland geeft voor een groot gezondheidscentrum een prevalentie van D.M. type II aan van 1,99%.³

De prevalentiecijfers voor D.M. type II komen aanzienlijk hoger te liggen, wanneer oudere leeftijdsgroepen worden onderzocht. De Fredericiastudie, in Denemarken verricht(1987), geeft een prevalentie van D.M. type II in de leeftijdsklasse van 60 tot en met 74 jaar: 3,9% voor mannen en 5% voor vrouwen.⁶²

Nog hogere cijfers geeft een Fins onderzoek uit 1985, waarbij de leeftijdsgroep van 75 tot en met 79 jaar wordt onderzocht; de prevalentie is dan 30%.⁶³

2.3.c. De bij screening ontdekte diabetespatiënten.

In de Fredericiastudie⁶², hierboven vermeld, werd door middel van nuchtere glucosewaarden gescreend in een populatie met leeftijden tussen 60 en 70 jaar.

Dit leverde een percentage nieuw ontdekte diabetespatiënten op van 1,7%.

De Whitehall-studie (1974) uitgevoerd onder mannelijke ambtenaren in de leeftijdsklasse van 40 tot en met 64 jaar, leverde bij een bekende prevalentie van 1,6% diabetes, 0,9% nieuw ontdekte diabetespatiënten (type II) op.⁶⁴

2.3.d. Toename in incidentie en prevalentie van D.M. type I en II.

In veel landen, onder andere Scandinavië, Polen en Nederland is een toename in incidentie van type I D.M. in de afgelopen 30 jaar waargenomen. Deze twee- tot drievoudige toename in de incidentie van D.M. type I komt op jonge leeftijd voor en wordt toegeschreven aan mogelijke omgevingsfactoren als (virus)infecties.³³

Er is ook een toename geconstateerd in de incidentie en prevalentie van type II D.M. Een in 1987 gepubliceerd Zweeds onderzoek onder mannen geboren in 1913 laat een prevalentie op 50 jarige leeftijd zien van 1,5%. Het cohort geboren in 1923 laat op 50 jarige leeftijd al een prevalentie zien van 3,7%.⁶⁵ Een Duits onderzoek uit 1988 bevestigt dit beeld en beschrijft een 3,7 maal toegenomen incidentie van D.M. type II tussen 1960 en 1988.¹⁴

De toename in incidentie en prevalentie van type II D.M. in genoemde studies blijkt reëel te zijn en niet alleen bepaald te worden door de vergrijzing van de bevolking.

2.3.e. Samenvattend kan voor D.M. type I en type II gesteld worden:

- de prevalentie van D.M. type I in de Westerse wereld bedraagt $\pm 0,2\%$
- de prevalentie van D.M. type II in de Westerse wereld bedraagt $\pm 2,0\%$
- het percentage niet ontdekte D.M. (type II) patiënten bedraagt 0,6%.
- in de afgelopen 2-3 decennia is er een reële toename in incidentie van type I D.M. en een eveneens reële toename in incidentie en prevalentie van type II D.M.

HOOFDSTUK 3.

De huidige inzichten betreffende de late complicaties van Diabetes Mellitus.

De ontdekking van insuline, 60 jaar geleden deed de directe sterfte, met name die als gevolg van D.M. type I, drastisch afnemen. De complicaties op langere termijn bleken echter daarna het grote probleem te vormen, zowel bij de D.M. type I als bij type II. Zo is diabetes de meest voorkomende oorzaak van blindheid tussen het 30e en 65e levensjaar en is de levensduur bij D.M. gemiddeld 30% korter vergeleken met de bevolkingsgroep zonder suikerziekte.⁶⁵

De complicaties, die zich bij D.M. voordoen zijn: nefropathie, retinopathie (samen microangiopathie genoemd), neuropathie en macroangiopathie (dit laatste staat voor het geheel van coronaire, cerebrovasculaire en perifere arteriële vaatafwijkingen). Het woord "laat" is bij macroangiopathie en retinopathie overigens feitelijk niet correct, omdat deze complicaties soms al bij de ontdekking van D.M. type II worden aangetroffen.

3.1. De prevalentie van de late complicaties.

De prevalentie van de late complicaties wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven. De oorzaak van de soms sterk uiteenlopende getallen zijn:

- er is geen onderscheid gemaakt tussen type I en II D.M.¹³
- er is een vertekening in de populatie, door bijvoorbeeld alleen de polikliniekbezoekers in de studie op te nemen.⁶⁷
- de prevalentie is afhankelijk van de leeftijd van de populatie en de duur van de D.M. en daar is soms onvoldoende rekening mee gehouden.⁶⁶
- de definitie van de complicatie is slecht omschreven; dit probleem speelt onder andere bij de neuropathie een rol.⁷⁶
- er is geen uniform meetinstrument en/of coderingssysteem gebruikt; dit probleem speelt onder andere bij het vastleggen en klassificeren van de fundusbeelden.⁶⁸

Enkele prevalentiecijfers.

Eén van de omvangrijkste studies naar de complicaties is die van Pirart geweest;¹³ deze is gepubliceerd in 1978. Hij vervolgde 4.400 patiënten met D.M. type I en type II tussen 1947 en 1973. Het blijkt dat 25 jaar na het ontdekken van de ziekte D.M. de prevalentie van de retinopathie 50% was, van de neuropathie 50% en van de nefropathie slechts 14% was. Zijn groep heeft grotendeels uit D.M. type II patiënten bestaan. Wanneer D.M. type I en type II gescheiden worden, is het duidelijk dat prevalentiecijfers tussen de twee typen D.M. sterk kunnen verschillen. (zie tabel 3.1).

Tabel 3.1.: Prevalentiecijfers van de late complicaties afkomstig uit diverse studies.
66.69.70.71.72.73.74.75.

	D.M. type I	D.M. type II
-- Retinopathie	40%-70%	12%-44%
-- Nefropathie	20%-40%	0%-15%
-- Neuropathie	10%-45%	10%-45%
-- Coronairlijden	15%-20%	20%-50%
-- Perifeer vaatlijden	$\pm 10\%$	$\pm 30\%$

Bovenstaande tabel geeft slechts zeer globale cijfers. Bij de afzonderlijk besproken complicaties zullen meer details worden vermeld.

3.2. De achtergronden van de late complicaties, en een overzicht van de huidige inzichten.

3.2.a.1. Biochemie.

Een indrukwekkende hoeveelheid onderzoek is in de afgelopen jaren verricht naar de biochemische stoornissen en de (electronen) microscopische afwijkingen, die aan de late complicaties ten grondslag liggen.

Wat de biochemie betreft, zijn er tot nog toe twee belangrijke mechanismen, althans voor een deel, opgehelderd.^{76.77.}

Deze twee mechanismen zijn de zogenaamde polyolstofwisselingsweg met de daarmee samenhangende stoornissen in de myoinositolstofwisseling en de non-enzymatische glycosylering van eiwitten.

De polyolstofwisselingsweg staat voor het proces waarbij glucose bij een verhoogd aanbod door cellen die geen insuline nodig hebben, wordt opgenomen en vervolgens wordt omgezet in sorbitol en fructose. Hierbij spelen respectievelijk het enzym aldose-reductase en sorbitoldehydrogenase een rol.^{81.82.} Door een nog niet geheel begrepen mechanisme (competitieve remming bij transport de cel in?) heeft een sterke toename in de genoemde polyolstofwisselingsweg een negatief effect op de concentratie van de myoinositol in de cel. Deze stof myoinositol is van grote betekenis voor de intracellulaire "pool" van fosphoinositiden.^{83.84.}

Hydrolyse van het fosphatidyl-inositol in deze "pool" regelt een aantal biologisch belangrijke processen, onder andere $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-ase}$ enzymactiviteit. Is er sprake van depletie van myoinositol, dan leidt dit via stoornis in de fosphatidylinositol-hydrolyse tot verminderde $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP-ase}$ activiteit. Aangezien dit enzym onder andere noodzakelijk is voor het actief Na^+/K^+ transport over de plasmamembraan treden er stoornissen op die afhankelijk zijn van de Na^+ en de K^+ -gradient. Eén daarvan is de zenuwgeleiding.

In de axonen werd dan ook voor het eerst de bovenstaande gestoorde stofwisselingsweg ontdekt. Hier leek dus een verklaring gevonden te zijn voor de door diabetes verstoorde functie in de zenuwgeleiding. Doordat een verminderde activiteit van het $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATP-ase}$ ook een stoornis geeft in de natriumafhankelijke opname van aminozuren in de cel, kunnen naast functieproblemen ook stoornissen in de eiwitstructuur ontstaan met als gevolg axonale degeneratie. Zie ook figuur 3.1.

Bij dierproeven blijkt dat soortgelijke stoornissen ook aanwezig zijn bij de gladde spiercellen van de arteriolen o.a. in de nier. Hetzelfde is eveneens gevonden in de bloed-retinabarrière, zodat mogelijk één mechanisme de diverse complicaties van D.M. verklaart.

De tweede biochemische stoornis die ontdekt is bij D.M. is de non-enzymatische glycosylering. Glucose kan met eiwit een reversibel glycosylatie-product vormen door een covalente binding van glucose aan de eindstandige aminogroep. Het model voor zo'n reversibele glycosylering is het geglycosyleerd hemoglobine (HbA_{1c}) en het fructosamine (het geglycosyleerd serumalbumine).^{79,80} Sommige glycosyleringsproducten dissociëren echter niet, maar gaan covalente bindingen vormen met aminogroepen van andere eiwitten: de irreversibele glycosylatie-eindproducten ontstaan. Deze hopen zich op in het endotheel, de extracellulaire matrix, met name de basaalmembraan en in de vaatwand. Het gevolg hiervan is: stoornissen in de vaatwandpermeabiliteit en het gevangen worden van plasmaeiwitten, zoals het immuunglobuline, in een extracellulaire structuur, vooral ook weer de basaalmembraan.⁷⁸ Dit geheel zou dan een tweede weg zijn waarlangs hyperglycaemie in het weefsel structurele veranderingen veroorzaakt.

In de zeer recente literatuur wordt aangenomen dat beide processen naast elkaar bij D.M. een rol zouden spelen.⁷⁷

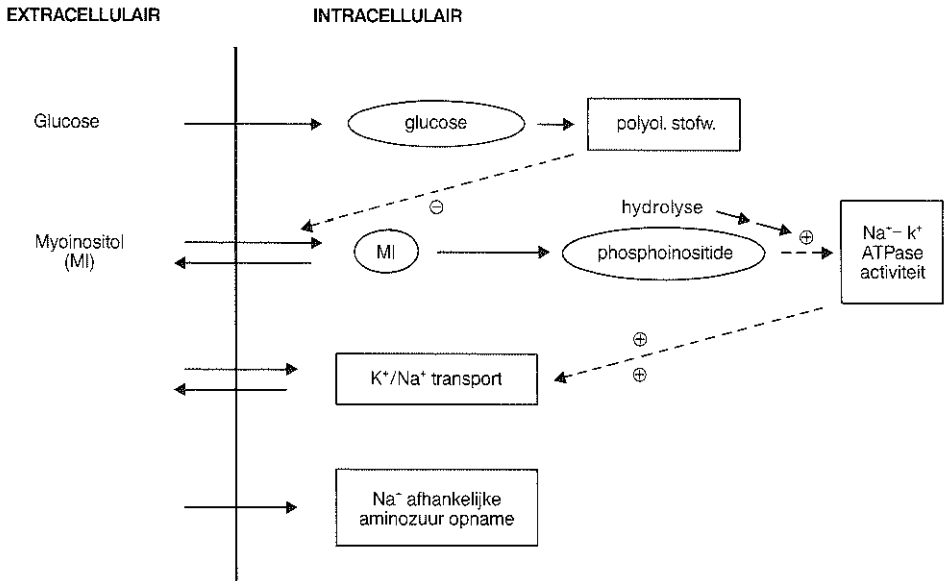


Fig. 3.1. De polyolstofwisselingsweg en de myoinositolstofwisseling; de mogelijke samenhang schematisch voorgesteld.

Naast deze twee biochemische afwijkingen, die momenteel veel aandacht krijgen in de literatuur, zijn er nog een reeks andere afwijkingen gevonden.

Zo wordt bij patiënten met D.M. een verandering in de stollingsstatus beschreven.⁸⁵ Duidelijke veranderingen in een aantal stollingsfactoren, een verhoogde

neiging tot aggregatie van de plaatjes en het verlies van evenwicht tussen fibrinogenese en fibrinolyse zijn in een groot aantal onderzoeken beschreven.

Hiermee, en met de veranderingen in de erythrocyten door de glycosylering, hangt samen een verhoging van de viscositeit van het bloed, met als mogelijk gevolg een stoornis in de zuurstofvoorziening van de weefsels.

Zo ook worden er veranderingen in het groeihormoon beschreven, die bij de proliferatieve diabetische retinopathie zouden voorkomen.⁷⁹

Een serumfactor die de groei van de endotheelcellen bevordert werd zeer recent (1988) beschreven bij patiënten met retinopathie.⁸⁶

Het voert te ver om op deze en nog andere biochemische afwijkingen in dit kader verder in te gaan. Stoornissen in de lipiden zullen bij de macrovasculaire pathologie aan de orde komen.

3.2.a.2. Histologie.

Als één van de meest kenmerkende afwijkingen voor de late complicaties bij D.M. wordt in de literatuur de proliferatie van de endotheelcellen en een verdikking van de basaalmembraan in de retina-, glomerulus-, spier- en huidcapillairen beschreven. Dit lijkt de basis te zijn van de microangiopathie.^{79,80} Bij de neuropathie wordt een axonale degeneratie beschreven, waarschijnlijk secundair gevolgd door een segmentale demyelinisatie. Het concept van microangiopathie, die ook bij de neuropathie een rol zou spelen, is inmiddels enigszins op de achtergrond geraakt.⁸³ Een andere histologische bevinding is in de nier de afzetting van immuunfluorescentie-materiaal (IgG en albumine) ter plaatse van de tubulusmembraan en het mesangium.⁷⁷

3.2.b. Factoren die een rol spelen bij het ontstaan van de late complicaties.

Het verband tussen de metabole controle en het ontstaan van late complicaties, in het bijzonder microangiopathie en neuropathie, is al jarenlang en nog steeds een bron van zeer veel onderzoek en discussie.

De laatste jaren lijkt het steeds duidelijker te worden, dat te hoge glucosespiegels nauw samenhangen met het optreden van de complicaties en dat een goede glucoseregeling het ontstaan van complicaties kan voorkomen, c.q. de verslechtering van reeds ontstane complicaties kan vertragen.^{87,88} Een definitief bewijs is echter zeker nog niet geleverd. Naast de al besproken biochemische en histologische bevindingen berusten de aanwijzingen voor de samenhang tussen glucosespiegels en de complicaties vooral op klinisch-epidemiologisch onderzoek en in mindere mate op dierexperimentele studies.

3.2.b.1. Klinisch- epidemiologisch onderzoek

De relatie tussen de hoogte van de bloedsuiker en het ontstaan van microvasculaire complicaties is nagegaan bij een aantal groepen die lijden aan D.M.

Het grootste prospectieve onderzoek is uitgevoerd door Pirart en werd reeds eerder genoemd (4.400 patiënten met D.M. in de periode 1947-1973).¹³ Hij vond een verhoogde prevalentie en incidentie van de microangiopathische en neuropathische

complicaties in de groep met slechte diabetesregeling. Bovendien bleek de jaarlijkse incidentie van de diabetische complicaties ook nog verband te houden met de kwaliteit van de metabolische controle in het voorafgaande jaar. Er werd bij zijn onderzoek echter geen onderscheid gemaakt tussen D.M. type I en type II. Uit dezelfde periode is de studie van Deckert et al. afkomstig, die in een prospectief onderzoek van D.M. type I patiënten een zelfde relatie aangeeft tussen de diabetesregeling en het ontstaan van late complicaties.⁸⁹ Ditzelfde beschrijven ook West en medewerkers bij een groep type I en type II diabetespatiënten.⁹⁰

Het eindrapport van de University Group Diabetes Program (U.G.D.P.) in 1982 betwijfelt daarentegen de waarde van een goede instelling bij D.M. type II-patiënten.^{91,92}

Een uitvoerige discussie over de zin van goede glucoseregeling bij type I en type II D.M. is te vinden in het New England Medical Journal of Medicine (1976-1977) tussen Ingelfinger en Siperstein tegenover Cahill. Het eerstgenoemde tweetal trekt hierbij duidelijk de betekenis van een goede glucoseregeling in twijfel.^{93,94,95}

Problemen in de tot dan toe uitgevoerde onderzoeken zijn⁹⁶:

- de meeste onderzoekers hebben geen goed gedefinieerde groepen, vanaf het moment van diagnose, vervolgd.
- veel onderzoeken zijn retrospectief.
- in veel onderzoeken ontbreekt een controlegroep.
- in veel onderzoeken is de wijze, waarop de kwaliteit van de diabetesregulatie is vastgelegd, onvoldoende.

Daarbij komen nog problemen als:

- er zijn geen algemene criteria, waaraan de kwaliteit van de controle kan worden afgemeten.
- er bestaat onzekerheid over de waarde van een aantal "eindorgaan"-parameters, zoals bijvoorbeeld het aantal microaneurysmata bij retinopathie.
- er bestaat onzekerheid over het natuurlijke beloop van de retina-afwijkingen bij D.M.
- er bestaat onzekerheid over de rol van andere, bijvoorbeeld erfelijke, factoren.

Het is duidelijk dat voor het aantonen van een causale relatie tussen de hoogte van de bloedsuikerspiegel en de kans op het krijgen, c.q. het beloop van late complicaties, prospectieve gerandomiseerde studies noodzakelijk zijn. In een dergelijke proefopzet worden diabetespatiënten aselekt verdeeld in twee groepen, waarbij gestreefd wordt naar respectievelijk een "goede" en "minder goede" diabetesregulatie, om vervolgens regelmatig onderzocht te worden op het ontwikkelen van de late complicaties, met name microangiopathie en neuropathie. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen primaire preventie- en secundaire interventiestudies.

In het eerste geval worden patiënten ingesloten met een kort bestaande D.M. en géén complicaties (vooral retinopathie wordt bestudeerd). In het tweede geval wordt de invloed onderzocht van een verbetering van de diabetesregulatie op de progressie

van reeds aanwezige afwijkingen (ook hier wordt vooral de retinopathie bestudeerd). Dergelijke onderzoeken waren tot $\pm$ 1980 moeilijk uitvoerbaar door het onvermogen om langdurig een (bijna) normoglycaemie te handhaven bij een grote groep patiënten. Eén van de weinige studies van vóór het jaar 1980, die wel het bovenstaande nastreefde, werd uitgevoerd door Job et al.⁹⁷ Hij vergeleek twee groepen, die met één, respectievelijk meer insuline-injecties per dag werden behandeld. Het aantal microaneurysmata bleek in de beter gereguleerde groep minder te zijn. De resultaten zijn echter op statistische en methodologische gronden sterk bekritiseerd.⁹⁶

Teleurstellend waren ook de resultaten van Holman et al.⁹⁸ In zijn onderzoek werd géén enkele invloed van intensivering van de diabetesbehandeling op fundusafwijkingen gezien. Wel werd een positief effect waargenomen op het functioneren van de nier en de perifere zenuwen.

Mogelijk speelt zowel bij het onderzoek van Job als dat van Holman een rol, dat de verschillen in bloedglucosecontrole tussen de groepen gering waren.

Door de komst van de bloedglucosestrip voor zelfcontrole en het insuline-infusiepompje voor Continue Subcutane Insuline Infusie (C.S.I.I.) is het doel van bijna een normoglycaemie, dichterbij benaderd.

Voorbeelden van studies, die hiervan gebruik maken zijn: de Kroc-Study⁹⁹, de Steno-Study^{100.101.102}, de Oslo-Study¹⁰³, en het Italiaanse C.N.R.-onderzoek.¹⁰⁴ Al deze onderzoeken hebben in grote lijnen gemeen, dat C.S.I.I. (en bij de Oslo-Study ook intensieve conventionele therapie met multiële injecties) wordt vergeleken met conventionele therapie.

Deze prospectieve onderzoeken tonen in het algemeen een verbetering van de nierfunctie (albumine-excretie, glomerulusfiltratie) aan en soms ook een verbeterde functie van de perifere zenuwen. De fundusbeelden laten in de Steno-Study, Kroc- en Oslo-Study eerst een verslechtering zien, die echter van tijdelijke aard blijkt te zijn. Na het eerste jaar lijkt het met name bij de Oslo-Study in de C.S.I.I.-groep minder snel te gaan met de retinopathie, doch het verschil met de conventionele therapie is statistisch (nog) niet significant. Deze tijdelijke verslechtering van de retinopathie werd overigens ook door van Ballegooie et al. in 1982 beschreven.¹⁰⁵

Een onderzoek van Tamborlane en Puklin in 1982 toont géén teruggang van retino- en nefropathie aan bij goede instelling.¹⁰⁶

Een onaanvechtbaar bewijs is dus nog steeds niet geleverd, dat goede glucoseregeling late complicaties voorkomt of de progressie vertraagt.¹⁰⁷

Om een eind te maken aan deze onzekerheid, is in de V.S. een zeer groot project van start gegaan, de Diabetes Control and Complications Trial (de D.C.C.T.).^{12.108.109} De D.C.C.T. valt uiteen in een primair preventie- en een secundair interventie-onderzoek.

In beide onderzoeken zullen 700 type I patiënten worden vervolgd, die aselekt verdeeld zijn in een groep die standaardtherapie krijgt (één tot twee injecties per dag), en een groep die experimentele therapie krijgt (multiële injecties per dag of C.S.I.I.). In het primair preventie-onderzoek zal worden nagegaan of de ontwikkeling van microangiopathische complicaties kan worden voorkomen. In het secundaire interventie-onderzoek zal worden gekeken of de progressie van reeds bestaande complicaties kan worden vertraagd. De verwachting is dat, ondanks het niet zo grote verschil in glucoseregeling van de twee groepen, eindelijk een antwoord zal worden

verkregen op de vraag of glucoseregeling invloed heeft op de ontwikkeling van de late complicaties, met name de microangiopathie.

Lijken de meeste gegevens bij D.M. type I wel te wijzen op het gunstige effect van goede glucoseregeling, bij D.M. type II zijn veel minder studies naar dit verband bekend.

Toch lijkt ook daar het verband tussen late complicaties, als microangiopathie en neuropathie en glucoseregeling, waarschijnlijk.

Howard-Williams et al. volgden zeven jaar lang 149 D.M. type II patiënten; het voorkomen van retinopathie lijkt samen te hangen met de glucoseregeling in deze studie.¹¹¹ Een publikatie van Hillson et al. maakt een verband tussen glucoseregeling en late microvasculaire complicaties bij D.M. enigszins waarschijnlijk.¹⁵

Complicaties blijken in dit onderzoek meer voor te komen in een groep patiënten met D.M. type II, waarbij de diagnose en behandeling door "patient of doctor delay" onnodig lang uitgesteld werd.

Klein et al. (1988) zagen in een zeer recent prospectief onderzoek onder een grote groep patiënten met D.M. type I én D.M. type II een duidelijke samenhang tussen het HbA1c (geglycosyleerd hemoglobine) en de incidentie van retinopathie, respectievelijk de progressie van reeds aanwezige retinopathie.³⁴⁷ Ook in andere studies worden correlaties aangegeven tussen de glucoseregeling en de prevalentie van retinopathie, nefropathie en neuropathie bij type II D.M.^{70,112,113,114}

Ook bij type II D.M. is het sluitende bewijs echter nog niet geleverd, dat glucoseregeling en de late complicaties samenhangen.¹¹⁵

3.2.b.2. Dierexperimenteel onderzoek.

Argumenten voor de rol van goede glucoseregeling worden mede ontleend aan het onderzoek van Engerman en Bloodworth (1977). Bij honden met een geïnduceerde D.M. bleek goede metabole controle veel minder retinopathie te geven dan een slechte controle.¹¹⁶ Steffes en Mauer (1975) toonden bij diabetisch gemaakte ratten aan, dat nieren getransplanteerd vanuit normale dieren, typerende veranderingen ondergingen.¹⁰⁰

3.2.c. De bijzondere rol van macrovasculaire afwijkingen.

In hoofdstuk 3.2.a. is vooral de microangiopathie en de neuropathie aan de orde gesteld. In de meeste studies (Pirart, Framingham^{13,74}) blijken de macrovasculaire afwijkingen totaal niet samen te hangen met de hoogte van de glucosespiegels. Wel blijkt het bestaan van diabetes op zich een risicofactor te zijn.¹¹⁷ Welke factoren daarin mogelijk verder bijdragen, onder andere de verhoogde insuline-spiegels, wordt besproken in hoofdstuk 4.1.

Mogelijk ligt aan D.M. type II en macrovasculaire afwijkingen zelfs één en dezelfde nog niet gedefinieerde afwijking ten grondslag.¹¹⁷

3.2.d. Andere factoren die mogelijk van invloed zijn bij microangiopathie.

Voor de volledigheid wordt nog vermeld, dat bij microangiopathieën nog andere factoren zijn beschreven, die een rol spelen bij het ontstaan van deze afwijkingen.

Zo blijkt roken in de ene studie wel invloed op het ontstaan en het beloop van retino- en/of nefropathie te hebben, terwijl dit in ander onderzoek niet is aangetoond.^{118.119.120.121.} Een rol van verhoogde bloeddruk bij de retinopathie wordt ook in vele studies beschreven.^{122.}

3.2.e. Overlevingsduur bij D.M. en de factoren die dit bepalen.

Bij type I D.M. kan de overlevingsduur sterk beperkt zijn, wanneer op jonge leeftijd nefropathie ontstaat. Is er sprake van een zeer lang bestaande diabetes bij type I patiënten, dan heeft de ziekte een relatief goedaardig beloop en wordt de mortaliteit vooral bepaald door cardiovasculaire factoren.^{123.}

Bij D.M. type II wordt de mortaliteit vrijwel geheel bepaald door hart- en vaatziekten. Echter enigszins parallel aan type I D.M. is bij de oudere groep de ziekte relatief mild en is de mortaliteit (door hart- en vaatziekten) vrijwel gelijk geworden aan die van de "gezonde" oudere leeftijdsgenoten.^{117.}

In prospectieve studies lijken er zowel voor type I,^{124.125.} als voor type II D.M. aanwijzingen te zijn dat proteinurie c.q. microalbuminurie een factor is, die de kans op cardiovasculair overlijden voorspelt.^{126.127.128.}

3.2.f. Slotopmerking ten aanzien van de late complicaties.

Patiënten met zowel type I als type II D.M. ontwikkelen late complicaties. De prevalentie van een complicatie verschilt bij beide typen. Er zijn sterke aanwijzingen dat met name bij de microangiopathie en de neuropathie de metabole controle van grote invloed is op het ontstaan en de progressie van deze complicaties. Toch blijft het bij diabetespatiënten een moeilijk probleem, dat niet allen een microangiopathie ontwikkelen. Zo krijgt 20-25% van de patiënten, ondanks lang niet optimale instelling, nooit een microangiopathie, terwijl 5%, ook bij matig verhoogde glucosewaarden en korte duur van de ziekte ernstige complicaties ontwikkelt. Een genetische "gevoeligheid" zou dit raadsel mogelijk kunnen verklaren.^{100.}

HOOFDSTUK 4.

De late complicaties afzonderlijk besproken.

4.1. Macrovasculaire afwijkingen.

Macrovasculaire afwijkingen komen bij beide typen D.M. in sterkere mate voor vergeleken met de populatie die geen diabetes heeft. Er is echter in internationale studies een groot verschil in het voorkomen van macrovasculaire afwijkingen (coronairaanandoeningen, perifere vaatafwijkingen en cerebrovasculaire aanandoeningen). Zo heeft een inwoner van Japan veel minder kans op hart- en vaatandoeningen dan een inwoner van de Verenigde Staten. Ditzelfde beeld wordt ook waargenomen bij de diabetespatiënt. Deze heeft weliswaar in Japan meer kans op hart- en vaatafwijkingen dan zijn landgenoot zonder diabetes, maar zeker niet zoveel als de diabetespatiënt in de Verenigde Staten. Bij immigratie van Japanners naar de Verenigde Staten blijkt dit beeld te veranderen: langer in de Verenigde Staten wonende Japanse immigranten krijgen, als zij geen diabeet zijn evenveel hart- en vaatziekten als de inwoners van de V.S. zonder diabetes en als zij wel diabeet zijn is de prevalentie van hart- en vaatziekten even hoog als die onder de andere inwoners van de V.S. met diabetes. Dit pleit voor een rol van omgevingsfactoren als voeding en roken. ^{73,74}

4.1.a. Coronairaanandoeningen.

In de meeste bekende prospectieve onderzoeken, zoals de Framingham-, Whitehall- en Bedfordstudie en de W.H.O. Multinational Study of Vascular Disease, wordt, vergeleken met de populatie zonder D.M., bij diabetespatiënten een twee- tot driemaal verhoogde morbiditeit en mortaliteit door ischaemische hartziekten gevonden. ^{129,130,131,132}

Opvallend is in de meeste publikaties, dat de toename in morbiditeit van ischaemische hartziekte bij vrouwen nog sterker naar voren komt dan bij mannen.

Zo geeft de Framingham Study voor vrouwen met D.M. een incidentie aan voor cardiale aanandoeningen, die driemaal zo groot is, terwijl de stijging bij de man met D.M. het tweevoudige is. ¹³³

Uit het Bedford- en Whitehallonderzoek is gebleken, dat de stijging van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ook al voorkomt bij de groep met Impaired Glucose Tolerance ("I.G.T."). Overigens wordt in de Whitehallstudie onder I.G.T. verstaan de hoogste 5% van de verdeling der glucosewaarden (na orale belasting) en niet wat vastgelegd is in de W.H.O.-criteria. ¹³⁴

Het geven van goede incidentie- en prevalentiecijfers is niet gemakkelijk; de volgende oorzaken zijn hiervoor verantwoordelijk:

- de cijfers zijn sterk afhankelijk van de populatie; niet alleen tussen naties, maar zelfs binnen één land zijn grote verschillen aanwezig. ¹³⁵
- in onderzoek wordt type I en type II D.M. vaak niet gescheiden. ¹³³
- de duur van de D.M. is niet bekend of wordt niet opgegeven.

- de leeftijd van de populatie is niet vermeld, terwijl juist bekend is, dat ook in de "gezonde" bevolking cardiale morbiditeit sterk stijgt met de leeftijd. ¹²³.
- tenslotte ontbreken ook vaak cijfers van een controlegroep. ¹³⁶.

Enkele onderzoeken met resultaten volgen desondanks hieronder:

- In de Framingham Study ¹³³, een groot prospectief onderzoek dat onder andere de relatie tussen diabetes en cardiovasculaire aandoeningen bestudeert, zijn de volgende resultaten gevonden. De incidentie van coronairaandoeningen in de leeftijdsgroep 45-74 jaar was 39.1/1000 voor mannen en 27.2/1000 voor vrouwen met diabetes mellitus. In de (controle)-populatie zonder diabetes waren de incidentiecijfers respectievelijk 19.1/1000 voor mannen en 10.2/1000 voor vrouwen. In de publikatie is niet de duur van de diabetes mellitus aangegeven, terwijl er ook geen duidelijk onderscheid tussen type I en type II D.M. is gemaakt. De meeste diabetespatiënten in genoemde leeftijdsgroep zullen overigens wel van het type II D.M. zijn.
- Panzram ¹³⁶ verrichtte in Erfurt D.D.R. (1987) een prospectief onderzoek naar coronairaandoeningen bij patiënten met D.M. type II (60 mannen, 90 vrouwen, leeftijd 24-60 jaar). Bij het ontdekken van de diabetes mellitus was de prevalentie van ischaemische hartziekten (gebaseerd op het E.C.G.) 37%, terwijl dit 10 jaar later bij dezelfde groep 52% was. Een controlegroep was niet in de studie betrokken.
- In zijn onderzoek onder type I en type II patiënten komt Danowski (1980) ⁷⁵ tot de volgende prevalentiecijfers:
abnormaal E.C.G., wijzend op ischaemie komt voor bij 42% van 179 patiënten met type II D.M. in de leeftijd van 40-60 jaar (gemiddelde duur D.M. 10 jaar), terwijl dit abnormaal E.C.G. bij 19% van 98 patiënten met D.M. type I voorkomt (gemiddelde duur D.M. 19 jaar). Cijfers van een controlegroep ontbreken echter in dit onderzoek.

4.1.b. Perifeer arterieel vaatlijden.

Ook het perifeer arterieel vaatlijden komt meer bij D.M. voor.

- Kreines et al. ¹³⁷ onderzochten in 1985 619 patiënten met type II D.M. (uit de U.G.D.P.-studie). Daarbij werd naast anamnese ook palpatoir onderzoek van de arteria dorsalis pedis beiderzijds verricht, terwijl ook een röntgenfoto werd gemaakt om verkalkingen in de beenvaten op te sporen.
De cumulatieve incidentie na 13 jaar de ziekte te hebben gehad, was hoog: 37,9% van de mannelijke diabetespatiënten had perifeer arterieel vaatlijden en 24,3% van de vrouwelijke patiënten.
- Het Kristianstad Survey uit 1967 ⁷⁴ geeft getallen over het ontbreken van arteriële pulsaties aan de voet bij een diabetes- en een controlepopulatie. Omdat ook in ons onderzoek hetzelfde criterium voor het voorkomen van perifere arteriële afwijkingen wordt gebruikt namelijk het afwezig zijn van ≥ 2 arteriële pulsaties, zijn de resultaten in een uitgebreide tabel vermeld.

Tabel 4.1. Prevalentie perifere vaatafwijkingen volgens de Kristianstad Survey (criterium ≥ 2 arteriële pulsaties van de voet afwezig).

		niet diabetes groep	diabetes groep (spreiding afhankelijk van duur D.M.)
* mannen :	20 - 39 jr.	3,2%	10 %
	40 - 59 jr.	4,8%	19,4 - 33,3%
	60 - 79 jr.	40,0%	60,0 - 55,0%
* vrouwen:	20 - 39 jr.	11,8%	18,2%
	40 - 59 jr.	19,5%	23,3 - 46,7%
	60 - 79 jr.	39,2%	47,4 - 66,7%

* D.M. type I en II niet onderscheiden.

— Beach et al. (1980) ³¹⁶. deden een onderzoek bij een groep van 289 patiënten met D.M. type II in de leeftijdsklasse van 42-90 jaar, gemiddelde diabetesduur 9 jaar. Aanwijzingen voor perifeer arterieel vaatlijden werden gebaseerd op Dopplermetingen. De prevalentie die gevonden werd, was 34% in de diabetesgroep en 20% in de controlegroep.

— In een recenter onderzoek van Beach et al. (1988) ¹³⁹. werd een prevalentie van 22% bij een diabetesgroep (type II) gevonden terwijl een controlegroep 3% perifere arteriële vaatafwijkingen had. De methode was nu Dopplermeting en bloeddrukbevestiging aan enkel en arm. De groep was beperkter in leeftijd (50-70 jaar) en zeer heterogeen wat betreft de duur van diabetes.

— Siitonen (Finland 1983) ¹³⁸. vond bij een groep recent ontdekte patiënten met D.M. type II in de leeftijd van 45-64 jaar aanwijzingen voor perifeer vaatlijden (criterium: intimalcalcificaties op de röntgenfoto) bij 30% van de mannen en 9,7% van de vrouwen met D.M. type II. Bij de controlepopulatie was dit 12% respectievelijk 9,8%.

Ook bij het perifeer arterieel vaatlijden blijkt het moeilijk om de prevalentie aan te geven, mede door de grote afhankelijkheid van de leeftijd en andere reeds onder paragraaf 4.1.a. genoemde factoren.

De gedaante waarin vaatsclerose bij D.M. voorkomt, is nogal eens typerend. Media-calcificaties, tot soms zelfs een zogenaamde pijpjessclerose van Mönckeberg komt vooral voor bij D.M. type I. ¹⁴⁰. Intimalplaques met een niet-diffuse verdeling ("patchy") in de vaten spelen weer meer een rol bij D.M. type II patiënten. Bij niet diabetici is de atherosclerose meer diffuus.

Beide vaatafwijkingen van diabetici zijn vooral aanwezig beneden de knie, terwijl de pijpjessclerose van Mönckeberg ook aan de hand te vinden is. ²²⁵.

4.1.c. Cerebrovasculair vaatlijden.

Het cerebrovasculair vaatlijden, en ook het cerebrovasculair accident (C.V.A.), komt eveneens vaker voor bij beide typen D.M.

Volgens onderzoek uit de Joslin Kliniek en de al eerder geciteerde Framingham Study, is er minstens een verdubbeling van de cerebrovasculaire morbiditeit.⁷⁴

Prevalentiecijfers worden gegeven in een studie van Laakso (1988) uitgevoerd in West-en Oost-Finland.¹³⁵

De prevalentie van het C.V.A. bedraagt in een groep patiënten met D.M. type II (leeftijd 45-70 jaar, geen duur D.M. vermeld): 5,7% * resp. 8,0% ** voor mannen; en voor de vrouwen 3,6% * respectievelijk 5,1% ** (controles: 1,1% * respectievelijk 1,3% ** voor mannen; en 0,5% * respectievelijk 0,6% ** voor de vrouwen).

* = West-Finland; ** = Oost-Finland.

4.1.d. Risicofactoren voor macrovasculaire complicaties, de factor diabetes zelf, de glucoseregeling, duur van de diabetes en de leeftijd.

In de reeds genoemde maar ook in zeer veel andere studies, is de belangrijkste factor voor de hoge prevalentie van macrovasculaire afwijkingen, bij de beide typen D.M., *het bestaan van de ziekte D.M. "op zich"*.^{141.142}

Dit fungeren van de ziekte D.M. "op zich", als zelfstandige factor is vrijwel onomstreden.¹⁴³ Een verklaring hiervoor is niet echt bekend; wel wordt benadrukt dat het effect niet berust op bijvoorbeeld veranderingen in de bloeddruk of de spiegels van de lipiden.^{144.145.146}

In tegenstelling tot de microangiopathie en de neuropathie, is er bij de macrovasculaire afwijkingen géén duidelijke samenhang tussen de complicaties en de glucoseregeling. Dit is een essentieel verschil met andere complicaties.¹⁴⁷ In een aantal artikelen wordt wel een relatie vastgesteld tussen de duur van de diabetes en de macrovasculaire complicaties.^{73.148} In andere studies wordt deze relatie echter weer niet gevonden.^{149.63} Wel wordt in de meeste studies een duidelijk verband gelegd tussen het voorkomen van macrovasculaire complicaties en de leeftijd van de patiënt.^{150.131}

— De insulinespiegels.

Insuline op zich zou een toename van ischaemische hart- en vaatziekten geven, mogelijk door een (in vitro vastgestelde) stimulatie van de arteriële gladde spiercellen en door een effect op de cholesterol-synthese.¹⁵¹ Echt bewezen is dit atherogeen effect van verhoogde insulinespiegels nog niet¹⁵², al zijn er wel aanwijzingen dat cardiovasculaire aandoeningen bij diabetes samenhangen met de toestand van hyperinsulinaemie (vooral bij type II).¹⁵³

— De bloeddruk.

De prevalentie van hypertensie is volgens het meeste onderzoek bij D.M. verhoogd.^{154.155} Het voorkomen van verhoogde bloeddruk, hangt ook bij diabetespatiënten nauw samen met de leeftijd. Uit de Amerikaanse Three-City-Study¹⁵⁶ zijn enkele prevalentiecijfers van hypertensie te betrekken: 56,8% van de vrouwen

en 33,9% van de mannen met D.M. (grotendeels type II) heeft hypertensie in deze studie. De controlepopulatie kent ongeveer 22% respectievelijk 24% hypertensie. Het is waarschijnlijk dat de eerder beschreven hyperinsulinaemie mede de oorzaak is van het meer voorkomen van hypertensie bij D.M. type II. Mechanismen die daarbij een rol zouden kunnen spelen zijn natriumretentie door de nier en een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel, beide als direct gevolg van verhoogde insulinespiegels.^{157.}

De verhoogde bloeddruk is op zich weer een mogelijke risicofactor voor de toename van macrovasculaire afwijkingen bij de D.M.^{74,131.}

– De lipidenafwijkingen.

Veranderingen in de lipiden zijn niet alleen een risicofactor bij D.M., maar ook voor een deel het gevolg van D.M. Bij D.M. type I en II zijn de veranderingen echter verschillend.

Zo wordt bij type I D.M. bij een slechte regeling een verhoogde spiegel van de triglyceriden beschreven en een lichte toename in het (LDL)-cholesterol. Bij goede regeling zijn bij type I de (LDL)-cholesterolwaarden normaal, de triglyceridenwaarden normaal en de beschermende HDL-cholesterolwaarden normaal tot licht verhoogd.^{158.} Bij type II D.M. zijn de LDL-cholesterolwaarden volgens het ene onderzoek verhoogd, volgens het andere echter niet.^{158,345.} Er is mogelijk een lichte correlatie met de mate van metabole instelling.

De triglyceriden, die het grootste deel van de VLDL-fractie vormen zijn daarentegen zeer vaak verhoogd bij D.M. type II en hangen nauw samen met de metabole instelling.^{74,142.}

Het beschermende HDL-cholesterol is vooral bij D.M. type II patiënten met vetzucht verlaagd,^{160,345.} terwijl in andere studies ook normale spiegels zijn beschreven.^{158.} De invloed van glucoseregeling op HDL-cholesterolspiegels lijkt niet erg groot te zijn.^{161.}

De achtergronden van veranderingen in de lipiden zijn in grote lijnen als volgt:

Bij D.M. type I is door verminderde activiteit van het enzym lipoproteïne-lipase als gevolg van insulinedeficiëntie, het wegvangen van VLDL-partikels uit het bloed gestoord. Ook is de verwijdering van het LDL-cholesterol perifeer bij insulinedeficiëntie gestoord.^{345.} Wanneer voldoende substitutie van insuline plaatsvindt worden de waarden van VLDL (voornamelijk triglyceriden) en LDL (de fractie, waarin het grootste deel van het cholesterol zich bevindt) weer normaal.^{158.}

Bij D.M. type II vindt er een verhoogde VLDL-synthese plaats, waarschijnlijk mede door de vaak endogeen verhoogde insulinespiegels en het vergroot aanbod van glucose en vetzuren.^{159.}

Aangezien de VLDL-fractie vooral triglyceriden bevat zullen deze het meest verhoogd zijn, zeker bij slechte metabole instelling.

Waarschijnlijk indirect is er bij verhoogde VLDL-synthese ook sprake van enige verhoogde LDL-cholesterolproductie.^{105.}

De achtergronden voor HDL(cholesterol)-veranderingen zijn bij type I en II niet zo duidelijk aan te geven, behalve dan dat er een omgekeerde relatie bestaat met de hoogte van de VLDL-fractie.⁷⁹

In het meeste onderzoek, waaronder de Framingham Study, wordt de LDL-fractie, dat wil zeggen het (LDL)cholesterol als de belangrijkste factor voor macrovasculaire pathologie gezien.^{162,163} Toch wordt, wat de hart- en vaatziekten betreft, in de W.H.O.-Multinational Study of Vascular Disease belangrijke waarde toegekend juist aan de rol van de triglyceriden (die zich in de VLDL-fractie bevinden).⁷³ Met name zou er bij D.M. type II, in tegenstelling tot de populatie zonder diabetes, een sterke relatie bestaan tussen het gehalte aan triglyceriden en macrovasculaire complicaties.^{142,164,165}

Onomstreden is dat cholesterol en de verhouding LDL-HDL-cholesterol naast het roken risicofactoren zijn bij type I en type II D.M., iets wat ook het geval is in de populatie zonder diabetes.⁷⁴

4.1.e. Samenvatting macrovasculaire complicaties.

Coronaire aandoeningen, perifeer vaatlijden en cerebrovasculaire aandoeningen komen twee- tot viermaal zo frequent voor bij de type I en II D.M.

Ook hypertensie komt meer voor bij type I en type II D.M., terwijl triglyceridenverhoging vooral bij type II D.M. een rol speelt. Afwijkingen in cholesterol en HDL-cholesterol lijken bij beide typen D.M. een bescheiden rol te spelen. Macrovasculaire pathologie hangt niet samen met de mate van de metabole instelling, mogelijk wel met de duur van de ziekte en zeker met de leeftijd. Het bestaan van de ziekte D.M. "op zich", is een onafhankelijke causale factor in het ontstaan van macrovasculaire pathologie. Het mechanisme is onbekend. Lipiden en roken hebben overigens dezelfde plaats als risicofactor zowel bij de populatie met als zonder D.M.

4.2. Nefropathie

4.2.a. De histologie en pathofysiologie.

Nierafwijkingen bij de D.M. patiënt hebben een typerend histologisch beeld: een basaalmembraanverdikking van de capillairen en hyaline-afzetting in het mesangium. Op de duur ontstaat het beeld van een nodulaire glomerulosclerose. Deze afwijkingen verschillen niet essentieel bij type I D.M. ten opzichte van type II D.M.^{72,165,166} De glomerulaire doorlaatbaarheid voor eiwitten is niet alleen afhankelijk van zichtbare veranderingen in de basaalmembraan. Daarvóór treedt al een verhoogde albumine-uitscheiding op.¹⁶⁷

Mogensen deelt de nierafwijkingen in een aantal stadia in.^{168,169}

In stadium I is er sprake van hypertrofie van de nieren en van glomerulaire hyperfiltratie, dat wil zeggen dat de glomerulaire "filtration rate" (G.F.R.) verhoogd is. Er is een verhoogde albumine-uitscheiding die in dit stadium alleen bij lichamelijke inspanning optreedt. In het daarop volgend stadium II is de glomerulaire hyperfiltratie

nog aanwezig, maar wordt de albumine-excretie meer continue. Als de albuminurie in stadium III waarden bereikt tussen de 20 en 200 microgr./minuut is al lichte morfologische schade aan de glomeruli opgetreden. De G.F.R. is nog steeds verhoogd en de basaalmembraan begint tekenen van morfologische verandering te vertonen. Bij stadium IV is er een persisterende proteinurie van meer dan 0,5 gr./24 uur. De bloeddruk begint te stijgen, en zeker als er geen behandeling plaatsvindt, zal de G.F.R. gaan dalen. De nierfunctie gaat nu ook achteruit, en nierinsufficiëntie markeert het ontstaan van stadium V. Is aanvankelijk de proteinurie van glomerulaire oorsprong, later vindt er waarschijnlijk ook tubulaire eiwituitscheiding plaats.^{167.}

Diabetische nefropathie werd door Viberti gedefinieerd als: een nieraandoening die ontstaat nadat minstens tien jaar D.M. heeft bestaan, en die zich uit door proteinurie, hypertensie en meestal gepaard gaat met retinopathie, met uitsluiting van nierziekten, urineweginfecties en (of) hartfalen.^{169.} De proteinurie is dan ≥ 500 mgr./24 uur.^{170.171.} Het beeld bij D.M. type II verloopt milder dan bij type I. Ook bij een proteinurie ≥ 500 mgr./24 uur, handhaaft de overgrote meerderheid van de patiënten met D.M. type II de G.F.R. In nog veel mindere mate treedt progressie naar nierinsufficiëntie op. De achteruitgang in nierfunctie is bij D.M. type II dus veel trager.^{72.}

4.2.b. De microalbuminurie, samenhangende factoren en prevalentiecijfers.

In een grote reeks publikaties werd het begrip microalbuminurie gedefinieerd: dit betekent een albumine-excretie tussen de 20 en 200 microgr./minuut, of ook wel 30-300 mg./24 uur.^{125.172.} Viberti, Parving en anderen toonden in hun onderzoek aan, dat deze microalbuminurie een duidelijk voorspellende waarde heeft voor de kans op het ontstaan van klinische nefropathie bij D.M. type I.^{173.174.175.176.} Door Mogensen werd een zelfde voorspellende waarde van microalbuminurie voor het ontstaan van klinische nefropathie ook voor type II D.M. beschreven.^{177.} Zoals in hoofdstuk 3.2 reeds werd aangegeven, lijkt strikte glucoseregeling van belang te zijn om microalbuminurie en dus ook het ontstaan van klinische nefropathie te voorkomen.^{99.101.178.}

Een definitief bewijs voor de relatie tussen de glucoseregeling en het optreden van nefropathie is hopelijk te verkrijgen vanuit de D.C.C.T.-studie.^{179.}

Er zijn echter ook andere elementen van belang in de ontwikkeling van de microalbuminurie en de progressie naar nefropathie. Het ontstaan van een microalbuminurie hangt in de tijd duidelijk samen met het stijgen van de bloeddruk. Er zijn aanwijzingen dat hypertensie, of alleen al een genetische predispositie tot hypertensie, de kans op het ontstaan van nefropathie vergroot.^{180.181.} Overigens stijgt de bloeddruk ook weer door de ontwikkeling van de nefropathie, mogelijk zelfs al in het stadium van de microalbuminurie.^{182.183.} Een goede glucoseregeling lijkt in het stadium van microalbuminurie de ontwikkeling naar een nefropathie nog te kunnen beïnvloeden.^{184.}

Is het stadium van microalbuminurie gepasseerd, dan heeft zeker bij D.M. type I goede glucoseregeling weinig zin meer. Wel heeft het goed behandelen van hoge bloeddruk zin en mogelijk het beperken van eiwit in het dieet, zowel in het stadium

van microalbuminurie, als ook (misschien) in het begin van de nefropathie.^{185,186.} Er zijn aanwijzingen, dat ook bij patiënten met D.M. type II microalbuminurie een relatie vertoont met de duur van de D.M., de glucosespiegels en de bloeddruk.^{72,112,187,188,189.} Een goed regelen van de glucosespiegels en het bewaken van de bloeddruk heeft dan ook bij D.M. type II waarschijnlijk zin.^{179.}

De prevalentie van nefropathie is bij D.M. type I hoog. Er zijn cijfers bekend, die aangeven dat in de loop van hun leven (vaak na 20-25 jaar) 40% van alle type I patiënten een nefropathie ontwikkelt.^{190,191.} Voor type II patiënten vermeldt Panzram dat 5% uiteindelijk een tot de dood leidende nierinsufficiëntie ontwikkelt, terwijl dat in een populatie zonder diabetes 3% is.^{117.}

Andere cijfers betreffende microalbuminurie en proteinurie worden in de volgende onderzoeken weergegeven:

- In een groot onderzoek door Parving et al. (1988) onder 982 D.M. type I patiënten van alle leeftijden werd bij 22% een microalbuminurie (20-200 microgr./min.) gevonden. De gemiddelde duur van de D.M. was 24 jaar.^{125.}
- Uusitupa et al. vonden in 1987 bij een groep recent ontdekte patiënten met type II D.M. (69 mannen, 63 vrouwen) in 19,5% van de gevallen een albumine-excretie van (> 35 mg./24 uur). Het onderzoek vond plaats onder patiënten van huisartsen die in Finse gezondheidscentra werkten.^{193.}
- Klein et al. (1988) vonden in een groot bevolkingsonderzoek in Wisconsin (V.S.) onder 1370 diabetespatiënten (type I en type II) een proteinurie ($> 0,30$ gr./l.) bij 18% van de patiënten die insuline spoten en bij 12% van de patiënten die geen insuline gebruikten. De duur van de D.M. was zeer uiteenlopend, doch was in alle gevallen meer dan drie jaar. In feite werd in dit onderzoek geen exact onderscheid gemaakt tussen D.M. type I en type II.^{192.}
- Fabre et al. publiceerden in 1982 een zeer uitvoerige studie van 510 polikliniekpatiënten met D.M. type II. Zij vonden bij een gemiddelde diabetesduur van ongeveer 10 jaar in 64% van de gevallen een albumine-excretie van > 24 microgr./min. Bij een diabetesduur tussen 6 en 10 jaar had 16% een proteinurie ≥ 500 mg./24 uur en bij een diabetesduur tussen de 16 en 20 jaar kwam deze proteinurie bij 26% van de patiënten voor. Bij slechts één patiënt werd een nierinsufficiëntie geconstateerd.^{72.}
- Onderzoek op een Engelse polikliniek onder 103 patiënten met D.M. type II leverde in 26% van de gevallen een microalbuminurie (20-200 microgr./min.) op. Er is echter geen (gemiddelde) diabetesduur vermeld.^{194.}
- Een Deens onderzoek, eveneens van polikliniekbezoekers met D.M. type II ($n=57$), leverde bij 27% van de patiënten een microalbuminurie (20-200 microgr./min) op. De duur van de D.M. is evenmin vermeld.^{195.}

Zowel bij type I als type II D.M. gaat een microalbuminurie nauw gepaard met complicaties als retinopathie en neuropathie.^{112,125.} Maar ook, minder verwacht, is het samengaan bij beide typen diabetes van microalbuminurie en cardiovasculaire pathologie c.q. cardiovasculaire mortaliteit.^{196,197.}

Zoals reeds gezegd lijkt microalbuminurie een voorspellende waarde te hebben ten aanzien van mortaliteit.

4.2.c. **Samenvatting nefropathie.**

Nefropathie speelt vooral een rol bij type I D.M. Zeker is het probleem ook aanwezig bij type II D.M. Het beloop is echter milder. In beide gevallen gaat microalbuminurie vooraf aan de klinische nefropathie; deze afwijking komt zelfs bij beide vormen van D.M. in even sterke mate voor.

In dit stadium van microalbuminurie heeft waarschijnlijk een goede glucoseregeling nog zin. Een bloeddrukbehandeling is eveneens van belang in de fase van de microalbuminurie, doch ook nog in de fase van klinische nefropathie.

4.3. **Neuropathie en voetproblemen.**

Neuropathie kan als volgt onderverdeeld worden ^{198.199.200.}:

1. *De perifere neuropathie*: hiertoe wordt gerekend:

- de distale symmetrische perifere neuropathie met een sensibele-motorische en een uitsluitend sensibele vorm; het is de meest voorkomende neuropathie bij D.M. en begint aan de voeten.
- de proximale symmetrische motorische neuropathie.
- de focale neuropathie, ook wel aangeduid als mononeuropathie; voorbeelden hiervan zijn de aandoeningen van de nervus oculomotorius en die van de nervus cutaneus femoris lateralis.

2. *De autonome neuropathie.*

Omdat bij diabetische voetafwijkingen zowel perifere neuropathie als autonome neuropathie een belangrijke rol spelen, zullen in hoofdstuk 4.3. ook de voetafwijkingen worden besproken.

4.3.a. **Perifere neuropathie.**

Zeer veel onderzoek heeft zich gericht op de meest voorkomende vorm: de distale symmetrische perifere neuropathie. Stilzwijgend zal in de bespreking steeds deze vorm dan ook worden bedoeld, wanneer er wordt gesproken over perifere neuropathie.

In hoofdstuk 3.2. zijn reeds de kenmerkende histologische bevindingen aan de orde gekomen: de axonale degeneratie en de segmentale demyelinisatie. Ook de biochemische achtergronden, als de "polyol-stofwisselingsweg" en het gestoorde myoinositolmetabolisme werden daar besproken.

Het grote probleem van de perifere neuropathie is het geven van een goede definitie. Hogenhuis ^{201.} hanteert in zijn dissertatie de volgende definitie: neuropathie betekent: die gevallen, waarin de patiënt gedwongen is medisch advies te zoeken wegens symptomen die terug te voeren zijn op het perifere zenuwstelsel. Bertelsmann ^{199.} gebruikt in zijn dissertatie dezelfde omschrijving als Pirart voor de diagnose neuropathie: dit is het beeld waarbij er verlies van de achillespeesreflex is met stoornis van de vibratiezin van de voeten. Boulton geeft in zijn publikatie uit 1985 een zeer exacte omschrijving. ^{67.} Volgens hem

kan alleen onder de volgende voorwaarden van perifere diabetische neuropathie worden gesproken:

- als er pijnlijke symptomen aanwezig zijn, variërend van lichte parethesieën tot brandende en borende pijn;
- als er vaak nachtelijke exacerbaties zijn;
- als de achillespeesreflexen afwezig zijn;
- als er geen alcoholmisbruik is en geen beeld van claudicatio intermittens bestaat.

De vaak wisselend gehanteerde definities en ook de verschillende methoden van onderzoek verklaren de sterk uiteenlopende prevalentiecijfers tussen de 15 en 50%, waarbij er weinig verschil is tussen de type I en type II D.M.

Enkele afzonderlijke onderzoeken die de prevalentie van perifere neuropathie bij D.M. weergeven zijn hieronder vermeld:

- Boulton vond in zijn onderzoek onder een populatie D.M. type I patiënten een prevalentie van 10,7%.⁶⁷
De diagnose neuropathie was daarbij gebaseerd op de anamnese (met de door hem scherp gedefinieerde criteria) en de peroneusgeleidingstijd. De duur van de diabetes liep sterk uiteen bij zijn populatie.
- Pirart vond bij zijn prospectief onderzoek in een populatie met zowel type I als type II diabetespatiënten een prevalentie van neuropathie die 7,5% bij ontdekking van de D.M. was en 50% na 25 jaar.¹³
De diagnostiek vond plaats op grond van reflexonderzoek en bepaling van de vibratiezin.
- In een onderzoek onder 78 type II diabetespatiënten van Japanse afkomst, woonachtig in de V.S., werd na 10 jaar ziekte een prevalentie van zelfs 70% gevonden. De diagnostiek was in dit onderzoek gebaseerd op de bepaling van geleidingssnelheden van perifere zenuwen.¹¹

Om het beeld van de neuropathie te objectiveren, is een aantal in de neurologie reeds bestaande meetmethoden toegepast en is een aantal nieuwe methoden ontwikkeld.²⁰² De bepaling van sensibele en motorische geleidingssnelheden is een al langer bestaande methode om de zenuwfunctie te meten. Bij het onderzoek van diabetische neuropathie wordt vooral de nervus peroneus hiervoor gebruikt.

In de dissertatie van Bertelsmann wordt daarnaast een responsmeting beschreven, de zogenaamde H.M.-intervalmeting.

Het verschil tussen de respons van de musculus soleus bij directe prikkeling van de motorische vezels in de nervus tibialis en de respons via een monosynaptische reflex (eerst prikkeling van afferente sensibele vezels, daarna efferente geleiding via motorische zenuwvezels en prikkeling van de musculus soleus) is het H.M.-interval.

Dit lijkt door de geringe intra-individuele variabiliteit een betere parameter voor de zenuwgeleiding te zijn, dan uitsluitend de bepaling van de geleidingssnelheid.¹⁹⁹ Om de sensibele te kwantificeren, wordt meestal gebruik gemaakt van de vibratiezindrempel. (V.S.T. = Vibration Sensory Threshold)²⁰³. Bertelsmann et al.

ontwikkelde een methode om de temperatuurszin te meten met behulp van een drempel. (T.D.T. = Temperature Discrimination Threshold). Deze T.D.T.-bepaling zal in ons onderzoek worden gebruikt en uitvoerig bij hoofdstuk 5.2. "Methoden" worden beschreven.

Er zijn aanwijzingen, dat bij diabetische neuropathie temperatuurs- en pijnzin het eerste gestoord raken. Dit betreft dan grotendeels de ongemyeliniseerde vezels. Later zouden de dikkere gemyeliniseerde vezels volgen, die door middel van de vibratiezin worden gemeten.^{204.205.}

Zowel metingen van de geleidingssnelheden als van de vibratiezindrempel (V.S.T.) tonen bij type I en type II D.M. een duidelijk verband aan tussen neuropathie en glucosewaarden. (of HbA1c), duur van de D.M. en leeftijd van de patiënt.^{206.207.113.} Ook is er een frequent samengaan van perifere neuropathie en retinopathie bekend.^{125.} Ditzelfde geldt voor perifere en autonome neuropathie.^{205.} Zoals bij nefropathie en retinopathie is aangetoond, lijkt het ook bij de perifere neuropathie, althans bij type I patiënten, op te gaan dat een perfecte glucoseregeling in een vroeg stadium een gunstige uitwerking heeft op de ontwikkeling van de neuropathie.^{98.208.} Overigens dient bij ieder onderzoek beseft te worden, dat perifere neuropathie niet specifiek is. Op oudere leeftijd komt een aantal neuropathieverschijnselen voor bij de populatie die geen diabetes heeft. De prevalentie is dan wel veel lager dan bij de diabetespopulatie.^{67.209.}

4.3.b. **Autonome neuropathie.**

Het autonome zenuwstelsel kan bij D.M. gestoord worden. In dit proces raakt eerst het vagusdeel betrokken, pas later treden er ook orthosympathische stoornissen op. De prevalentie van autonome stoornissen, met name de meetbare cardiovasculaire reflexafwijkingen ligt bij D.M. type I en type II in dezelfde orde van grootte: 20-40%.^{210.} Autonome neuropathie bestaat vaak gelijktijdig met perifere neuropathie, retinopathie en nefropathie. Er zijn hier duidelijke aanwijzingen dat de glucoseregeling van betekenis is.^{211.212.}

Anamnestic komen autonome stoornissen vooral tot uiting als impotentie. Dit zou zelfs bij 40-50% van alle mannelijke diabetespatiënten spelen.^{201.} De atonische blaas met de detrusorparalyse en urineretentie berust op autonome neuropathie. Een wisselende diarree, soms vooral aanvalsgewijs 's nachts optredend, en gastroparese - de maagontledigingsstoornis - zijn eveneens viscerale uitingen van de autonome neuropathie.

De grote moeilijkheid van al deze stoornissen, waartoe bijvoorbeeld ook abnormaal zweten behoort, is dat ze moeilijk objectief te meten zijn. Daarentegen zijn er cardiovasculaire autonome stoornissen bij D.M., die juist wel goed door metingen te objectiveren zijn. Hiertoe is een hele reeks testen ontwikkeld. In principe gaan deze onderzoeksmethoden uit van het gegeven, dat de ademhaling en positieverandering van het lichaam via het autonome zenuwstelsel de hartfrequentie beïnvloedt. Evenzo is de aanpassing van de bloeddruk die bij verandering van de positie (liggen-staan) optreedt een reflex, die via het autonome zenuwstelsel verloopt. De belangrijkste onderzoeksmethoden van de cardiovasculaire autonome reflex zijn de volgende:^{212.213.214.215.216.}

- De Inspiratie-Expiratie-test (I.E.test). Bij maximale inspiratie treedt een toename in de hartfrequentie op; bij expiratie daalt de frequentie weer. Deze cardiovasculaire reflex verloopt via een afferente baan (nervus vagus) en een efferente baan. De belangrijkste baan, die door middel van de I.E. test wordt onderzocht is dan ook de nervus vagus, die zeer gevoelig blijkt te zijn voor schade door D.M.

- Wisselingen in de hartfrequentie, afhankelijk van de snelle veranderingen in positie (van liggen naar staan). Deze frequentiewisselingen kunnen goed worden onderzocht en ook hier wordt het parasymphatische systeem getest.
- De Valsalva-proef geeft variaties in hartfrequentie, die analoog zijn aan de effecten van ademhaling en positieverandering. Hier betreft het voornamelijk eveneens een parasymphatisch effect en zijn er nogal eens veranderingen bij D.M. patiënten aanwezig.
- De orthosymphaticusfunctie speelt een rol in de aanpassing van de bloeddruk bij een snelle verandering van liggende naar staande positie. Een uitgesproken orthostatische bloeddrukdaling kan als laat verschijnsel worden gevonden bij schade door D.M.

De onderzoeksmethoden van het parasymphatische systeem zijn van groter belang dan die van het orthosymphatische systeem, omdat dit het eerst gestoord raakt bij autonome neuropathie. Hartfrequentievariaties zijn bovendien een gevoeliger meetwaarde dan de bloeddrukveranderingen.

Wieling merkt in zijn dissertatie op, dat voor het vaststellen van autonome beschadiging een combinatie van testen het meest zinvol is omdat er geen "gouden standaard" is. Hij stelt overigens ook vast, dat de klinische waarde van het vinden van abnormale uitslagen beperkt is.²¹⁶

4.3.c. De voetproblemen bij diabetes mellitus.

De prevalentie van de min of meer ernstige voetlaesies als ulcus en infectie wordt wisselend opgegeven. In een Fins onderzoek onder 675 patiënten met zowel type I als type II D.M. wordt een prevalentie van het voetulcus opgegeven van slechts 0,9%²¹⁷. (gemiddelde diabetesduur 12 jaar, leeftijd 10-80 jaar).

Crebolder geeft als prevalentie van ernstige voetafwijkingen in de huisartspraktijk een getal van 4% (grotendeels type II D.M. patiënten). Hij vond dit in een gezondheidscentrum met 137 diabetespatiënten, waarvan 55% ouder dan 65 jaar was en 11,7% langer dan 15 jaar D.M. had.²¹⁸

Voor de lichte diabetische voetafwijkingen, zoals nagelafwijkingen, hyperkeratose en dergelijke worden prevalenties tussen de 40% en 80% opgegeven.^{4,217}

Een heel ander licht wordt geworpen op de ernst van de diabetische voetproblematiek, wanneer men de kans op een amputatie en de belasting van ernstige voetcomplicaties voor de gezondheidszorg beschouwt.

- In een Amerikaans onderzoek van de "National Commission on Diabetes" werd becijferd dat 5%-10% van alle diabetespatiënten (type I en type II) vroeg of laat een amputatie zou ondergaan en dat 45% van alle voetamputaties in de onderzochte klinieken plaatsvond bij diabetespatiënten.²¹⁹
- In Groot-Brittannië blijken diabetische voetproblemen meer beddenbezetting te geven dan enige andere complicatie van D.M.²²⁰

- In Nederland is onder andere te Heemstede (Diaconessenziekenhuis, Dr. K. Bakker) veel aandacht besteed aan de preventieve en curatieve zorg van de diabetische voet.
Uit de gegevens van de aldaar opgenomen patiënten blijkt dat de leeftijd van de patiënt met diabetische voetlaesies hoog is (gemiddeld 73,9 jaar in 1987) en de gemiddelde opnameduur lang is (36,9 dagen bij reeds maximale poliklinische zorg)³⁴⁴.

In verschillende onderzoeken is verder aangetoond dat, nadat een amputatie heeft plaatsgevonden, de kans op een andere amputatie sterk vergroot is en dat de levensverwachting sterk bekort is.^{221.222.}

Het diabetes voetprobleem heeft een complexe achtergrond.

Een van de oorzakelijke factoren is de autonome neuropathie. Hierbij treedt een arterio-veneuze shunting op, mede door een verhoging van de precapillaire weerstand.^{223.224.} Doch dit is niet de enige factor, ook de perifere sensibele en motorische neuropathie speelt een rol. Door sensibiliteitsstoornissen kunnen gemakkelijk wonden ontstaan die weer infecteren. De motorische neuropathie geeft parese van onder andere de intrinsieke voetspieren, met als gevolg standsveranderingen en overbelasting.^{225.} Tot slot is er nog de rol van atherosclerose.^{226.} Het klinisch beeld van de diabetesvoet heeft dan ook verschillende aspecten. Door de autonome neuropathie ontstaat er een versterkte venentekening, een warme huid, oedeem en nagelverkalkingen.

Er treedt eventueel een ontkalking in de botten op door een versterkte bloedstroom. Uitval van motorische functies geeft vervorming van de voet: klauwtenen, holvoet. Door abnormale drukbelasting van de voet ten gevolge van de motorische neuropathie treedt er forse eeltvorming op, onder andere onder de kopjes van metatarsalia. Mede door de perifere neuropathie kunnen ulcera ontstaan, die eventueel leiden tot een osteomyelitisbeeld. Koude voeten met een dunne schubbighe huid hebben hun genese meestal in ernstige atherosclerose van de grote vaten. De al genoemde osteomyelitis en het eindstadium van de slechte circulatie, gangreen, zijn meestal de voorboden van een radicaal chirurgisch ingrijpen.^{225.227.228.}

Omdat zowel de autonome als de perifere neuropathie beide in enige mate samenhangen met de glucoseregeling en de duur van de diabetes, is er bij de diabetesvoet zeer waarschijnlijk ook invloed van deze factoren. Een goede metabole instelling van de diabetes (type I en type II) lijkt dus van belang voor de voetproblematiek.

Daarnaast heeft een goede controle en behandeling van de diabetische voet zin.^{221.}

4.3.d. Samenvatting neuropathie en voetproblemen.

Zowel perifere als autonome neuropathie, komen bij type I en type II D.M. waarschijnlijk in dezelfde mate voor. Er zijn aanwijzingen dat de glucoseregeling en zeker de duur van de ziekte diabetes een rol spelen bij het ontstaan van deze late complicaties. Diabetische voetafwijkingen worden veroorzaakt door autonome en perifere neuropathie naast atherosclerose.

De prevalentie van de ernstige voetafwijkingen lijkt niet hoog, maar vormt juist wel een zware belasting voor de gezondheidszorg.

4.4. Retinopathie.

4.4.a. Klinisch beeld en het vastleggen van de retinopathie.

Het klinisch beeld van de diabetische retinopathie kent een aantal ophthalmoscopisch waarneembare vrij typische laesies. ^{229.230.231.}

Eén van de eerst zichtbare zijn de zogenaamde microaneurysmata: kleine sacculaire uitstulpingen van de vaatwand der capillairen. Bij veel patiënten blijft het proces en dus ook dit beeld jarenlang stabiel. Bij een deel echter ziet men voortgaande veranderingen. Er treden kleine intraretinale bloedingen op met lekkage in de diepere lagen naast obstructies in de flow door de capillairen. De kleine bloedingen en de microaneurysmata zijn overigens bij ophthalmoscopie moeilijk van elkaar te onderscheiden. Door exsudatie van serumbestanddelen door de capillairwand en het vervolgens ten gronde gaan van de zenuwcellen worden de zogenaamde harde exsudaten zichtbaar. Deze ophoping van lipiden en eiwitachtig materiaal zijn soms ook ringvormig ("circinata") gerangschikt. De heldere plekken met "wolig" aspect, die zachte exsudaten ("cotton wool") worden genoemd, zijn in feite geen echte exsudaten. In werkelijkheid wordt hierbij een accumulatie van axoplasma in oppervlakkige retinalagen zichtbaar, daar waar ischaemie plaats vindt.

Het geheel van klinisch waarneembare afwijkingen: microaneurysmata, bloedingen en harde exsudaten wordt tezamen ook wel achtergronds-("background") retinopathie genoemd. Ook grotere vlamvormige bloedingen in de oppervlakkige zenuwlaag horen hierbij. Zachte exsudaten met venenveranderingen (onder andere verdubbeling) worden in een aantal gevallen aangeduid als preproliferatieve retinopathie. Soms ook worden ze gerekend tot de achtergrond-retinopathie.

Ischaemie door stoornissen in de microcirculatie vormt een prikkel voor de vaten om zich aan de rand van deze ischaemische gebieden te prolifereren. Deze proliferatieve retinopathie bestaat aanvankelijk uit intraretinale vaatnieuwvorming, begeleid door bindweefsel. Later treedt ook preretinaal hetzelfde proces van vaat- en bindweefselproliferatie op. Dit weefsel groeit ook door in de buitenste laag van het corpus vitreum. Door schrompeling in het bindweefsel en veranderingen in het corpus vitreum kunnen ernstige bloedingen preretinaal en in het corpus vitreum ontstaan. Ook is in deze fase een tractie-ablatio het mogelijke gevolg.

Afzonderlijk van de beschreven (perifere) retina-afwijkingen zijn ook de veranderingen in het maculagebied bekend: de maculopathie, die vooral bij D.M. type II een grote rol speelt. Er zijn vier verschillende uitingsvormen van diabetische maculopathie ^{232.233.}: het macula-oedeem, de perimaculaire harde exsudaten, de perimaculaire bloedingen en tenslotte een ischaemische vorm van maculopathie. Wanneer de afwijkingen in de richting van de fovea centralis komen, kan plotseling een zeer bedreigende toestand voor de visus ontstaan. Een zelfde bedreiging voor de visus vormen natuurlijk ook de al eerder genoemde preretinale - c.q. glasvochtbloedingen en tractie-ablatio.

Verontrustend is het gegeven dat 50% van de patiënten met een proliferatieve vorm van retinopathie binnen 5 jaar blind blijkt te worden. ^{251.}

Om al deze retina-afwijkingen vast te leggen en te kunnen beschrijven bestaat een aantal methoden, waarbij reeksen standaardfoto's van de fundus worden gemaakt. Door een gestandaardiseerde wijze van beschrijven van deze reeksen foto's werd goed vergelijkbaar onderzoek mogelijk.

Voorbeelden van deze methoden zijn de Hammersmith Hospital Codering²³⁴, en de (gemodificeerde) Airlie House Classification, welke laatste overeenkomt met het Wisconsin Grading System.^{68,235}

Daarnaast bestaat er het fluorescentie-angiogram (F.A.G.); dit is de beste methode om vroege lekkage en microaneurysmata zichtbaar te maken.²³⁶ Ook voor deze methode zijn beschrijvingsmethodieken om de vergelijkbaarheid te verhogen ontwikkeld.

De in dit onderzoek aangehouden klassificatie zal uitvoerig in hoofdstuk 5 worden beschreven.

4.4.b. Pathogenese, beïnvloedende factoren.

Centraal in de pathogenese van diabetische retinopathie staat de hypoxie, onder andere door verminderde zuurstofafgifte vanuit erythrocyten. Door glycosylatie van het hemoglobine bij diabetes is de affiniteit van de erythrocyt voor zuurstof verhoogd. Aanvankelijk heeft dit een versterkte flow door de capillairen tot gevolg.²³¹ Mogelijk spelen ook de viscositeitsveranderingen van het bloed en versterkte aggregatie van de plaatjes een rol in de veranderingen, die daarna plaatsvinden en nog niet ophthalmoscopisch zichtbaar zijn.

De bloed-retinabarrière wijzigt zich, en er treden afzettingen in de basaalmembraan van de capillairen op. Lekkage uit de micro-circulatie vindt plaats en eerder genoemde afwijkingen van de retina en macula worden zichtbaar.

Beïnvloedende factoren voor het ontstaan van retinopathie bij type I en type II D.M. zijn: leeftijd, duur van de diabetes en de hoogte van de glucosespiegels c.q. het HbA1c.^{111,118,237,238} Zeer waarschijnlijk speelt ook de bloeddruk een rol.^{122,239}

Minder eenstemmig is de literatuur over de rol van het roken,^{119,120,121}, lipiden, met name het LDL-cholesterol,²⁴⁰, en genetische factoren (HLA-patronen bij type I D.M.)²⁴¹. Ook insulinespiegels en groeihormonen worden als mogelijk beïnvloedende factoren aangegeven.^{242,243}

Zoals in hoofdstuk 3.2. al werd aangegeven zijn er wel veel aanwijzingen, dat het ontstaan van diabetische retinopathie, samenhangt met goede glucoseregeling en nog meer met de duur van de diabetes; het bewijs is echter nog niet echt geleverd. In hetzelfde hoofdstuk werd de (aanvankelijke ?) verslechtering aangestipt bij een scherpere glucoseregeling met de C.S.I.I. Hopelijk zal de al eerder genoemde prospectieve D.C.C.T.-studie definitief een antwoord geven op vragen over de zin van scherpe glucoseregeling.^{99,109}

4.4.c. Prevalentie van de retinopathie.

De prevalentie van de retinopathie is bij type I diabetespatiënten in het algemeen duidelijk hoger dan bij type II. De enorme hoeveelheid cijfers met betrekking tot de prevalentie van retinopathie zijn samengevat in tabel 4.2.

Enige toelichting op de in de tabel vermelde onderzoeken volgt hieronder:

- Klein et al. ^{244,250}. verrichtten in Wisconsin (V.S.) een epidemiologische studie bij een groep van 996 patiënten met D.M. type I (begin D.M. onder de 30 jaar) en bij een groep van 1370 patiënten die grotendeels type II waren (begin D.M. boven de 30 jaar). Er werden zeven standaardfoto's gemaakt, die volgens zeer scherpe criteria werden geklassificeerd (Wisconsin Grading System).
- Parving et al. ¹²⁵. verrichtten een groot onderzoek onder type I diabetespatiënten (n=982) naar microalbuminurie, retinopathie en neuropathie. De diagnose retinopathie werd gebaseerd op de ophthalmoscopische beoordeling van één der onderzoekers.
- Teuscher ²⁴⁵. volgde 8 jaar lang drie groepen Zwitserse diabetespatiënten, waarbij de groep met een begin van de aandoening onder de 30 jaar het scherpst omschreven is (n=105). Deze zal in feite alleen D.M. type I patiënten bevatten. De overige twee groepen hebben een ontdekking van diabetes boven de 30 jaar en zijn minder duidelijk omschreven (type I en/of type II D.M.). Alleen de groep van 105 type I patiënten is dus in de tabel opgenomen.
- De publikatie van het Carter Center ⁶⁶. geeft in feite de kansen op ernstige (proliferatieve) retinopathie, gebaseerd op een aantal tot 1985 bekende studies, weer.
- Dorf et al. ²⁴⁶. volgden prospectief een groep Pima-Indianen, een bijzondere bevolkingsgroep in Arizona (V.S.), waarin de prevalentie van type II D.M. bijzonder hoog is. De grootte van de populatie was 1640 personen; deze werden alleen met behulp van funduscopie beoordeeld op het voorkomen van retinopathie.
- Howard-Williams et al. ¹¹¹. onderzochten 150 patiënten met D.M. type II die waren verwezen naar een ziekenhuis in Oxford. Zeven jaar na de ontdekking van de D.M. werden de fundi gefotografeerd en beschreven volgens het "Hammersmith Coding System".
- Paisey et al. ⁶⁹. onderzochten de prevalentie van microangiopathie onder 503 patiënten met type II D.M. (leeftijd 35-65 jaar) die bekend waren in een Mexicaanse kliniek. Als methode van onderzoek werd de funduscopie gehanteerd.
- De U.K. Prospective Study ²⁴⁷. is een prospectief klinisch Engels onderzoek dat verschillende vormen van behandeling bij D.M. type II tracht te evalueren wat betreft de mogelijkheid om late complicaties uit te stellen of de ontwikkeling ervan te vertragen. Gebruik werd gemaakt van fundusfotografie, waarbij de beschrijving volgens het ook door Klein et al. gebruikte "Wisconsin Grading System" plaatsvond. De gegevens van de 1111 patiënten bij de start van de studie werden vermeld.
- Nathan et al. ⁷⁰. verrichtten een prevalentie-onderzoek naar late complicaties onder 250 D.M. type II patiënten van een Amerikaanse polikliniek. De diagnostiek van retinopathie berustte op ophthalmoscopie.
- In de Framingham Study ²⁴⁸. werd gebruik gemaakt van gegevens van de patiënten met type II D.M., die in dit bekende prospectieve onderzoek waren betrokken. De gegevens hebben betrekking op het voorkomen van retinopathie bij 209 patiënten die allen fundusfotografie ondergingen.
- Het onderzoek van Nielsen et al. ²⁴⁹. vond plaats onder patiënten met D.M. type II op het eiland Falster (Denemarken). Onderzocht werd een groep die behandeld werd met orale middelen en één groep die alleen dieet hield. De diagnostiek was gebaseerd op funduscopie.

Tabel 4.2. De prevalentie van de diabetische retinopathie (D.R.P.) in de verschillende studies.

(n.v. = niet vermeld in studie)

D.M. type I Studie	Prevalentie DRP totaal (%)	Prevalentie proliferatieve vorm (%)	Gemiddelde duur D.M.
– Klein et al. 1985. ²⁴⁴ .	72% (mnl.) 69% (vrl.)	12% (mnl.) 7% (vrl.)	± 15 jr. ± 15 jr.
– Parving et al. 1988. ¹²⁵ .	n.v. n.v.	25% bij norm- albuminurie 50% bij micro- albuminurie	± 30 jr. ± 30 jr.
– Teuscher 1988 (D.M. begin onder 30 jr.) ²⁴⁵ .	51% 70%	n.v. n.v.	17,5 jr. 25,5 jr.
– Carter Center 1985. ⁶⁶ .	n.v.	40%	15 jr.
D.M. type II Studie	Prevalentie DRP totaal (%)	Prevalentie proliferatieve vorm (%)	Gemiddelde duur D.M.
– Dorf et al. 1976 (Pima- Indianen) ²⁴⁶	3 % 47 %	n.v. n.v.	0 jr. 10 jr.
– Howard-Williams et al. 1984. ¹¹¹	37 %	n.v.	7 jr.
– Paisley et al. 1984. ⁶⁹	44,6%	8,1%	11 jr.
– U.K. Prospective Study D.M. type II 1987. ²⁴⁷ .	23,8%	1 %	0 jr.
– Nathan et al. 1986. ⁷⁰ . (leeftijd 55-75 jr.)	25 %	n.v.	10 jr.
– Framingham 1988. ²⁴⁸ .	20 %	2 %	± 15 jr.
– Nielsen (Falster) 1985. ²⁴⁹ .	40,9% (orale medic.) 15,2% (alleen dieet)	n.v.	± 10 jr.
– Wisconsin Study 1984. (Klein et al.) ²⁵⁰ . groep met begin D.M. boven 30 jr.	28,8% 77,8%	2 % 15,5%	≤ 5 jr. ≥ 15 jr.

Maculopathie

Maculopathie blijkt in de literatuur een moeilijk begrip te zijn. Vaak wordt het niet afzonderlijk vermeld, doch bij de totale prevalentie van diabetische retinopathie betrokken.

Cijfers die gevonden worden, geven een prevalentie aan van maculopathie in de grootte-orde van 20%-25% en dan vooral bij D.M. II patiënten.

De bovenstaande prevalentiecijfers zijn afkomstig uit een review-artikel van Hockaday²³², waarin niet uitvoerig gegevens over de groep D.M. type II patiënten zijn opgenomen. Ook het tweede artikel, dat van Stevens, is niet geheel volledig.²³³

Dit beschrijft het voorkomen van maculopathie bij 500 diabetespatiënten verwezen naar een diabeteskliniek in Wisconsin (V.S.). De diagnostiek is gebaseerd op fundusfotografie; er is echter geen onderscheid tussen D.M. type I en type II aangegeven.

4.4.d. Lichtcoagulatie.

Al valt het enigszins buiten het bestek van deze studie, toch is het interessant genoeg gewag te maken van de behandeling van de retinopathie en maculopathie. De reden hiervoor is, dat de retinopathie als één van de weinige complicaties (ook secundair preventief) te behandelen is, wanneer de afwijkingen zijn ontstaan of dreigen te ontstaan.

Diverse studies hebben aangetoond, dat het zin heeft prolifererende vaten met coagulatie te behandelen. (onder andere de Diabetic Retinopathy Study 1976-1978).²³¹

Riaskoff is in Nederland één van de grote voorlopers geweest in deze therapie. In zijn artikel uit 1977 geeft hij een drietal redenen aan, om tot coaguleren over te gaan.²⁵² Deze indicaties, die nog steeds van kracht zijn, luiden als volgt:

- het behandelen van de proliferatie zelf met coagulatie
- het preventief coaguleren van ischaemische (hypoxie) zones om de prikkel tot vaatnieuwvorming weg te nemen.
- bij D.M. type II: het agressief benaderen van de exsudatieve diabetische retinopathie, die naar de macula "kruipt", in verband met het risico van het centraal zien.

4.4.e. Samenvatting retinopathie en maculopathie.

Retinopathie komt meer voor bij D.M. type I dan bij D.M. type II. Maculopathie is in zekere mate meer een probleem van het type II D.M. Er lijkt bij retinopathie een samenhang te zijn met vooral de glucoseregeling, de duur van de ziekte en misschien ook de bloeddruk.

Behandeling, mogelijk zelfs met een secundair preventief karakter, is bij retinopathie en maculopathie mogelijk door lichtcoagulatie.

4.5. Commentaar op onderzoek over de late complicaties.

In hoofdstuk 3.1 werd reeds een aantal oorzaken aangegeven, waarom de resultaten van prevalentie-onderzoek op het gebied van late complicaties moeilijk te interpreteren zijn.

Bij beschouwing van de grote hoeveelheid gegevens, vermeld in hoofdstuk 4, komen nog een aantal punten naar voren, wanneer men kritisch nagaat in hoeverre de vermelde gegevens van werkelijk belang zijn voor de populatie D.M. type II patiënten in de Nederlandse huisartspraktijk (vergelijkbaarheid!). Immers deze populatie is het object van ons onderzoek. Enige kanttekeningen zullen daarom worden gemaakt.

Wat betreft de coronairandoeningen (hoofdstuk 4.1.a.) valt bij twee onderzoeken, die van Panzram en Danowski, het ontbreken van een controlegroep op. Juist bij deze complicaties is echter de vergelijking met een controlepopulatie essentieel omdat de complicatie allerm minst specifiek voor D.M. (type II) is.

Bij het perifeer vaatlijden (hoofdstuk 4.1.b.) valt in tabel 4.1. op, dat er geen onderscheid gemaakt is tussen type I en type II D.M. Dit is daarom van belang omdat dit één van de weinige onderzoeken is, die hetzelfde criterium toepaste als in ons onderzoek.

Bij het cerebrovasculair vaatlijden (hoofdstuk 4.1.c.) zijn zeer weinig prevalentiestudies bekend. Eén van de weinige recente onderzoeken wordt vermeld, doch in deze studie wordt zelfs al aangegeven dat lipidenverhoging en atherosclerotische vaatafwijkingen in Finland meer voorkomen dan elders in Europa. De vergelijkbaarheid met de Nederlandse situatie is dan ook op zijn minst twijfelachtig.

Bij onderzoeken betreffende de nefropathie (hoofdstuk 4.2.b.) heeft juist één van de belangrijkste (Fabre ⁵²) betrekking op een poliklinische populatie. Het is de vraag of deze populatie vergelijkbaar is met de populatie in een Nederlandse huisartspraktijk. Wat daarnaast opvalt is, dat er in de literatuur slechts weinig gegevens bekend zijn over het voorkomen van ernstige nefropathie met nierinsufficiëntie bij D.M. type II. Panzram, die zelf tot enige cijfers komt in zijn eigen werk, constateerde in zijn publikatie uit 1987 hetzelfde gemis. ¹¹⁷

Bij de perifere neuropathie valt de heterogeniteit in de onderzoeksmethoden op. Dit ook al in hoofdstuk 3.1. geconstateerde feit maakt vergelijking moeilijk.

Van klinisch groter belang is dat er slechts weinig relevant onderzoek over (ernstige) diabetische voetafwijkingen aanwezig is.

Het Fins onderzoek (hoofdstuk 4.3.c.) omvat zowel type I als type II patiënten.

De resultaten van Crebolder zijn van meer belang voor de huisartspraktijk, doch zijn diabetesgroep is evenals de onze klein. Juist voor het bestuderen van voetcomplicaties is gezien de lage prevalentie, een grote onderzoeksgroep nodig. Gezien het al gesignaleerde belang voor de gezondheidszorg worden cijfers over de kans op amputaties bij de D.M. type II patiënten (en ook type I!) in Nederland en ook elders node gemist.

Ook bij het onderzoek naar de prevalentie van retinopathie valt op hoe wisselend de diagnose wordt gesteld. Zo wordt bijvoorbeeld bij Paisey ⁶⁹. funduscopie vermeld in de methoden, zonder verder aangeven van criteria, terwijl ander onderzoek uitgebreide fundusfotografie toepast met vermelding van een classificatiesysteem (onder andere Howard-Williams ¹¹¹). Probleem bij de grote studie van Klein et al. ²⁵⁰. is dat onderscheid gemaakt wordt naar ontdekking van D.M. onder en boven de 30 jaar in plaats van een onderscheid naar type I en type II D.M. Tenslotte is het bij retinopathie de vraag of prevalentiecijfers onder Pima-Indianen ²⁴⁶. of bewoners van Mexico ⁶⁹. geheel vergelijkbaar zijn met Nederlandse getallen.

Conclusie van deze opmerkingen moet zijn dat een kritische houding noodzakelijk is ten aanzien van de vergelijkbaarheid van onderzoekscijfers met betrekking tot de Nederlandse situatie en dus ook tot ons onderzoek.

HOOFDSTUK 5

Patiënten, Methoden en Statistiek.

5.A. Patiënten.

5.A.1. Inleiding.

Om representatieve cijfers te verkrijgen van de late complicaties, is dit onderzoek verricht onder patiënten met type II diabetes mellitus afkomstig uit alle vier huisartspraktijken te Heerde. Uit dezelfde vier praktijken waren ook de deelnemers van de controlegroep afkomstig, waarbij nauwkeurig dezelfde opbouw naar leeftijd, geslacht en praktijkherkomst, als de diabetesgroep werd nagestreefd (de zogenaamde "matched control"). Achteraf zijn de factoren als roken, drinken en sociale status in ogenschouw genomen.

De onderzoekseenheid was het geheel van de vier huisartspraktijken te Heerde (dorp). Bij de start van het onderzoek in juli 1987 telden deze huisartspraktijken gezamenlijk 11.800 personen.

Qua structuur is Heerde een forse plattelandsgemeente met twee grotere dorpen: Heerde (dorp) met ± 12.000 inwoners en Wapenveld met ± 6.000 inwoners. Ongeveer 70% van de Heerder bevolking is autochtoon, terwijl de overige 30% niet geboren en getogen is in Heerde.

Wat de opbouw naar leeftijd en geslacht betreft komt de populatie van Heerde zeer goed overeen met die van de totale Nederlandse bevolking. Hiertoe zijn de cijfers van de Afdeling Burgerzaken van de gemeente Heerde (januari 1986) vergeleken met die van het Centraal Bureau voor de Statistiek. ^{253,296.}

Een goede representativiteit van de in Heerde verkregen cijfers voor de totale Nederlandse populatie kan dus aanwezig zijn, zeker als de prevalentie van diabetes mellitus (type I en II) ook overeenkomt met andere Nederlandse cijfers.

De vier praktijken verschillen wel enigszins qua leeftijdsopbouw onderling, doch dit is van geen belang, omdat vergelijking tussen de praktijken niet werd beoogd in het onderzoek. Wel is van belang dat de werkwijze van de huisartsen in Heerde niet representatief hoeft te zijn voor het handelen van de Nederlandse huisarts. Voor de beoordeling van de verkregen gegevens, met name ten aanzien van de behandeling, controle en metabole regeling dient hiermee rekening te worden gehouden. Dit verschil in werkwijze speelt veel minder een rol bij de prevalentie van late complicaties. Geheel te verwaarlozen is het hierbij ook niet, omdat vrijwel zeker late complicaties samenhangen met de glucoseregeling. In hoofdstuk 7, beschouwing van de resultaten, zullen voornoemde punten uitgebreid aan de orde komen.

5.A.2. Toelatingscriteria.

Voor de diabetesgroep is van twee criteria uitgegaan:

- er moet sprake zijn van een zekere diabetes mellitus (zie hoofdstuk 2.1.)
- de diagnose type II diabetes mellitus wordt bij uitsluiting gesteld.

Met een aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid is er sprake van diabetes mellitus type I indien:

- de patiënt jonger was dan 30 jaar bij de ontdekking van de diabetes mellitus.
- (vrijwel) direct insuline nodig was.
- er sprake was van ketoacidose bij ontregeling.

Al degenen, die niet aan bovenstaande punten voldeden, werden bij uitsluiting dus in dit onderzoek als type II patiënten beschouwd. Dit gold ook wanneer de patiënt later na tabletten overging op insulinetherapie. In vrij veel, ook Nederlands, onderzoek wordt deze groep nogal eens buiten beschouwing gelaten.^{4,19}

Om na te gaan of de met insuline behandelde patiënten, die in het onderzoek zijn opgenomen, echte type II patiënten zijn, en niet een type I, is de nuchtere C-peptide bepaald bij iedere met insuline behandelde patiënt. (en ook bij enkele "jongere" juist bekende diabetespatiënten!)

Uit de literatuur blijkt het nuchtere C-peptide een goede bepaling te zijn om type I en type II diabetes mellitus van elkaar te onderscheiden. Welborn et al. leggen de grens voor nuchtere C-peptide bij 0,16 n.mol/l.²⁵⁴, dat wil zeggen $> 0,16$ n.mol/l. betekent type II en $\leq 0,16$ n.mol/l. is zeer waarschijnlijk type I. In andere studies worden wat hogere waarden opgegeven voor de nuchtere C-peptide^{62,255}, terwijl een aantal onderzoekers een glucagon-gestimuleerde C-peptide prefereert.^{46,256} In onze studie wordt $> 0,20$ n.mol/l. als grens aangehouden voor de nuchtere C-peptide.

De oorspronkelijk aanwezige populatie van diabetes mellitus type II patiënten in de vier praktijken te Heerde bedroeg 210 personen. Door zo goed mogelijk na te gaan aan de hand van het kaartsysteem, welke criteria waren aangelegd voor de diagnosestelling destijds, konden 27 patiënten worden geschrapt van de lijst. Vaak betrof het patiënten, waarbij een éénmalige en op een willekeurig tijdstip bepaalde "verhoogde" bloedsuiker in het verleden werd gevonden. Latere resultaten lieten nooit verhoogde bloedsuikers zien, terwijl hoogstens enig "suiker-beperkt dieet" werd gevolgd.

5.A.3. De patiënten met diabetes mellitus (type I en type II) te Heerde.

De opbouw van de totale D.M. type II aan type I-populatie te Heerde is weergegeven in onderstaande tabellen.

Tabel 5.1. De verdeling van de patiënten met type II diabetes mellitus (n=183) naar leeftijd, geslacht en praktijkherkomst.

Praktijk	Leeftijd in jaren							totaal
	31-40	41-50	51-60	61-70	71-75	76-80	≥ 81	
A (3400)	1	4	5	7	10	12	8	47
B (2900)	1	4	5	17	9	6	9	51
C (2700)	1	3	3	9	9	4	8	37
D (2800)	0	1	7	18	10	6	6	48
Heerde (11.800 Inw.)	3	12	20	51	38	28	31	183
Perc. vrl.gesl.	-	58%	62%	62%	64%	60%	64%	62%

Tabel 5.2. De verdeling van de patiënten met D.M. type I.

Praktijk	Leeftijd in jaren									totaal
	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-75	76-80	≥ 81	
A	3	0	2	1	2	0	0	1	0	9
B	1	2	1	0	2	1	0	1	0	8
C	1	1	1	3	0	2	0	1	1	10
D	1	1	1	1	1	1	0	0	0	6
Heerde totaal:	6	4	5	5	5	4	0	3	1	33

De prevalentie van bekende D.M. type II patiënten in Heerde was bij de aanvang van het onderzoek (juli 1987) 1,6%. Op datzelfde moment was de prevalentie van type I D.M. ± 0,3%.

Het vóórkomen van type I en type II D.M. is ook per leeftijdsgroep in de bevolking van Heerde uitgesplitst. Dit is weergegeven in tabel 5.3.

Tabel 5.3. De prevalentie van type I en II D.M. per leeftijdsgroep in de bevolking van Heerde (N=11.800).

Prevalentie	Leeftijd in jaren								
	0-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-75	76-80	≥ 81
D.M. type I (per 1000 inw.)	2	2	3	3	4	4	0	10	4
D.M. type II (per 1000 inw.)	-	-	2	8	17	47	96	96	115

5.A.4. De vorming van de onderzoeksgroepen.

De diabetesgroep in de vier huisartspraktijken te Heerde bestond, na het verwijderen van de 27 patiënten die geen D.M. bleken te hebben, uit 183 patiënten. Om logistieke redenen werden hieruit 148 patiënten gekozen voor het onderzoek, er daarbij van uitgaande dat door niet-deelname een groep van ongeveer 125 patiënten zou overblijven. De logistieke redenen waren de factoren haalbaarheid qua tijd en financiën.

De procedure van het samenstellen van de diabetesonderzoeksgroep was als volgt. Steeds werd door de onderzoeker (S. Verhoeven) uit de totale lijst van 183 diabetespatiënten onder codenummer, willekeurig een nummer, dus geen naam aangestreept, waarna de praktijkassistente de leeftijd, geslacht en praktijkbinding van het codenummer doorgaf.

Het aanstrepen ging zolang door tot het juiste aantal naar geslacht, leeftijd en praktijkbinding was bereikt. Dit juiste aantal was berekend overeenkomstig de samenstelling van de totale diabetespopulatie (n=183).

De samenstelling van de controlegroep werd als volgt verkregen. Tevoren werd berekend hoeveel patiënten naar leeftijd en geslacht uit iedere praktijk moesten worden betrokken. De assistente in elke praktijk kreeg de opdracht willekeurige patiëntenkaarten te trekken uit de kaartenbakken (ziekenfonds en particulier). Zij moest daarmee doorgaan tot het vooraf bepaalde aantal personen van een bepaalde geslachts- en leeftijdscategorie was bereikt. Vermeld dient te worden dat alle inwoners van Heerde bij de huisartsen in het kaartstelsel bekend zijn. De samenstelling van de twee groepen is in tabel 5.4 weergegeven.

Tabel 5.4. De samenstelling van de diabetes- en de controlegroep: (de getallen tussen haakjes zijn van degenen die niet konden of wilden meedoen).

Leeftijdsklasse (in jaren)	Diabetesgroep		Controlegroep	
	vrl.	mn.	vrl.	mn.
30-40	0	1	1	1
41-50	4(1)	4	5	4(1)
51-60	10	10	10	7
61-70	26(3)	13(2)	21(2)	14(1)
71-75	22(2)	12	17	10(1)
76-80	11	7	8(3)	8
≥ 81	11(2)	6(1)	12(3)	10
Totaal	84(8)	53(3)	74(8)	54(3)
alle lft. mn. + vrl.	137(11)		128(11)	

5.A.5. Benadering van patiënten en controlegroep, de leeftijdslimiet, plaats en tijdspanne van het onderzoek.

Alle voor het onderzoek uitgekozen personen zijn via hun huisarts schriftelijk benaderd. In de brief werd het doel van het onderzoek, naast de wijze van uitvoering en belasting qua tijdsduur uitgelegd. De deelname geschiedde uiteraard vrijwillig. Om de opkomst zo maximaal mogelijk te maken, zijn alle potentiële deelnemers 2 weken na het verzenden van de brief uitvoerig telefonisch benaderd. Daarbij werden eventuele vragen beantwoord, en zonodig vervoersfaciliteiten aangeboden. Dit laatste en het afnemen van nuchter bloed aan huis heeft bijgedragen aan de grote opkomst en het relatief gering aantal personen die niet konden of wilden deelnemen, bij deze toch wel oudere bevolkingsgroep. Er is bewust geen leeftijdslimiet ingevoerd omdat juist weinig bekend is over de complicaties onder de oudste diabetesgroep. Een niet opnemen van de oudste leeftijdsgroep zou een vertekend beeld opleveren. De resultaten zullen dan ook gesplitst worden in de groep tot en met 70 jaar en de leeftijdsgroep boven de 70 jaar.

Alle onderzoeken werden uitgevoerd in de praktijkruimte van de onderzoeker (S. Verhoeven). In één geval wordt het onderzoek thuis gedaan. Voor de fundusfoto's zijn de meeste te onderzoeken personen naar het Ziekenhuis De Weezenlanden te Zwolle gegaan.

Het onderzoek is in korte tijd uitgevoerd om een "punt-prevalentie" te kunnen opleveren. De periode van het onderzoek was 1 oktober 1987 tot 1 februari 1988.

5.A.6. Degenen, die niet konden of wilden deelnemen.

Zowel in de diabetes- als in de controlegroep waren 11 personen, die niet konden of wilden deelnemen aan het onderzoek. Er zijn van hen enkele gegevens verzameld om te beoordelen, of het niet meedoen van deze personen de resultaten ernstig zou hebben beïnvloed. Daartoe werden de patiëntenkaarten in de betreffende huisartspraktijk doorgenomen op onder andere de aanwezigheid van complicaties.

Tabel 5.5. De redenen voor het niet kunnen of willen deelnemen aan het onderzoek.

Reden:	Diabetesgroep	Controlegroep
Ouderdom (voelt zich te oud)	1 x	4 x
Andere ziekten dan D.M. o.a. carcinoom	2 x	0 x
Opname in het ziekenhuis	1 x	1 x
Overlijden tijdens onderzoekperiode	1x	1 x
Ziet af van meewerken wegens angst of persoonlijke onbekende redenen	6 x	5 x

5.B. Methoden

Voor het onderzoek zijn de volgende methoden gebruikt om gegevens te verkrijgen over de behandeling, controle, diabetesinstelling en late complicaties.

- I Anamnestiche vragen.
- II Lichamelijk onderzoek.
- III Laboratoriumonderzoek.
- IV Aanvullende onderzoeksmethoden.

5.B.I. Anamnestiche vragen.

Er is een zeer uitvoerige reeks vragen gesteld om inzicht te verkrijgen in een aantal algemene facetten van de diabetes- en de controlepopulatie (roken, drinken, medicatie etc.) Daarnaast heeft een aantal vragen betrekking op controle en therapie van diabetes.

Tot slot zijn er enkele vragen gesteld, die specifiek gericht zijn op de beleving van de ziekte diabetes mellitus en het beroep, dat gedaan werd op medische voorzieningen. In een afzonderlijk deel d komen vragen over late complicaties aan de orde.

5.B.1.a. Algemene anamnestiche vragen.

1. *Persoonsgegevens:* naam, leeftijd, geboortedatum, geslacht, huisarts en sociaal-economische status. De uiteindelijke verwerking van de gegevens vond plaats onder een 3-cijferig codenummer om de privacy van de gegevens te waarborgen. De sociaal-economische status werd bepaald op grond van opleidingsniveau en beroep, ieder in een rangorde van 1 (laag) tot 5 (hoog) ²⁵⁹. Voor huisvrouwen zonder beroep of met een beperkte deeltijdbaan werd het beroep van de echtgenoot genomen. Voor niet actief werkzame personen, in ruste, werd het laatst uitgeoefende beroep genomen. Voor agrariërs werden de bedrijfsgrootte en de essentiële bijverdienste betrokken in de beoordeling. De twee verkregen cijfers werden bij elkaar opgeteld, waardoor één cijfer van sociaal-economische status ontstond.
2. *Is er sprake van diabetes of niet, was er eventueel diabetes in de zwangerschap; hoe lang bestaat diabetes mellitus (in jaren of deel van een jaar uitgedrukt).* Bij het bestaan van diabetes mellitus werd nagegaan op de patiëntenkaart in hoeverre de criteria juist waren bij het stellen van de diagnose. (zie hoofdstuk 2-1).
3. *Andere ziekten dan diabetes mellitus, die bekend zijn:*
 - hart- en vaataandoeningen (infarct, angina pectoris).
 - hypertensie, die bekend is en eventueel behandeld wordt.
 - nieraandoeningen.
 - cerebrovasculaire aandoeningen.
 - overige belangrijke aandoeningen.
4. *Medicatie naast die gebruikt wordt voor de diabetes mellitus:*
 - diuretica.
 - betablockers.
 - digitalispreparaten.
 - anticoagulantia.
 - corticosteroiden.
 - overige medicatie.

5. *Roken, alcoholgebruik.*

a. *Roken* (tijdens de afgelopen 2 jaar):

De volgende indeling is hiervoor gebruikt:

	gering	matig	fors
sigaretten	0-10	11-20	> 20
sigaren	0- 3	4- 6	> 6
pijp	0- 3	4- 6	> 6

In de uiteindelijke verwerking van hetgeen de laatste twee jaar werd gerookt, is de categorie "matig" en "fors" gebundeld tot "roken positief beantwoord".

b. *Alcoholgebruik:*

Hiertoe werd gebruik gemaakt van equivalenten, dat wil zeggen:
één glas wijn = één glas bier = één borrelglasje.

	gering	matig	fors
	0-2/dag	3-4/dag	≥ 5/dag

In de uiteindelijke verwerking is de categorie ≥ 3 equivalenten aangegeven als "alcoholgebruik positief beantwoord".

5.B.1.b. **Vragen over therapie en controle van diabetes mellitus.**

1a. *Dieet.*

Welk dieet kreeg de patiënt met diabetes mellitus geadviseerd?

- geen dieet, of advies alleen suikervrij te gebruiken.
- dieet volgens standaard formulier (o.a. NHI-folder).
- door diëtiste ingesteld dieet.

Getracht werd bij deze vraag een indruk te krijgen in hoeverre een zinvol, door de diëtiste opgesteld dieet geadviseerd werd.

1b. *In hoeverre werden dieetadviezen gehouden?*

- Consequent werd dieetadvies opgevolgd of in ieder geval met > 50% compliantie.
- Slecht (minder dan 50%) of totaal niet werd een dieetadvies opgevolgd.

2. *Behandeling van diabetes mellitus.*

- a. orale middelen - welke, - dosis, - sedert hoelang?
- b. insuline - welke, - dosis, - sedert hoelang?

3. *Wijze van controle diabetes mellitus.*

Voorwaarden bij deze vragen waren:

- Uiteindelijk was maatgevend, wat op de huisartskaart werd vermeld; de wijze van controle werd dan ook nagegaan aan de hand van deze kaart.
- Onder echte diabetescontrole werd verstaan: het consult dat, of de visite die in eerste instantie gericht waren op het controleren van de glucoseregeling van de diabetes, minimaal door middel van onderzoek van glucose in het bloed en/of de urine.

a. *Vragen over de controlefrequentie:*

- Minimaal 1x per 4 maanden.
(in de literatuur wordt arbitrair als redelijke controlefrequentie 1x per drie maanden opgegeven ^{21.260.})
- Incidenteel of helemaal niet.

b. *Vragen over wie de controle deed:*

- huisarts
- specialist
- huisarts en specialist.

c. *Vragen over welke parameter voor de controle werd gebruikt:*

- werd de urine gecontroleerd, zo ja:
 - ochtendportie
 - willekeurig portie
 - 24-uurs urine
- werd de bloedsuiker gecontroleerd, zo ja:
 - nuchter
 - 2 uur p.c. of niet nuchter.
- vond HbA1c-controle plaats?

d. *Werd er zelfcontrole uitgevoerd, zo ja:*

met behulp van urine- en/of bloedsuikerstrips?

4. *Controle op mogelijke retinopathie.*

Hier werd de vraag gesteld hoe vaak de oogarts voor de funduscontrole werd bezocht:

- 1x per 3 jaar of frequenter.
(in de literatuur wordt aangegeven, dat een controle, bij afwezigheid van fundusafwijkingen eens in de 2 à 3 jaar voldoende is. ^{21.260.}).
- Incidenteel of nooit.

5.B.1.c. Vragen over ontregelingen en complicaties, met name het beroep, dat werd gedaan op de medische voorzieningen en vragen over de subjectieve beleving van diabetes mellitus en complicaties.

1. Ontregelingen.

Met ontregelingen werd in deze vraag bedoeld die afwijking in de glucosewaarden, die leidde tot medische hulp in de vorm van intensief contact met huisarts of specialist, waarbij eventueel opname plaats vond. Hierbij kon sprake zijn van een hyperglycaemische stoornis (te hoge waarden in glucose/HbA1c met of zonder klachten), of een hypoglycaemie. Dit laatste (hypoglycaemie) werd gedefinieerd als: subjectieve gevoelens, in de vorm van trillen, zweten en dergelijke, die op te lage bloedsuikers wijzen. In het antwoord op de vraag over ontregelingen werd vermeld: de aard van de ontregeling (hypo- of hyperglycaemie), de frequentie gedurende de afgelopen 24 maanden en welk beroep er werd gedaan op de medische voorzieningen. Ook bij deze vraag vond controle plaats aan de hand van de huisartskaart. Bij interpretatieproblemen moest er consensus bestaan tussen de onderzoekers (S. Verhoeven (S.V.), A.F. Casparie (A.F.C.), E. van Ballegooie (E.v.B.)).

2. Complicaties.

Bij de complicaties werd gevraagd naar die aandoeningen, die het late gevolg van diabetes mellitus kunnen zijn, zoals retinopathie, nefropathie, neuropathie en voetafwijkingen.

En wel in het bijzonder werd gevraagd, in hoeverre dit leidde tot contact met huisarts of specialist. Een uitgebreide behandeling c.q. opname werd vermeld.

3. Subjectieve beleving van de ziekte diabetes mellitus en zijn complicaties.

Om een indruk te krijgen, in hoeverre de onderzochte persoon het gevoel had patiënt te zijn, dan wel geblokkeerd te zijn in het dagelijks functioneren door diabetes mellitus als ziekte en/of door de late complicaties ervan, werden een aantal vragen gesteld:

- Daarbij werd in een glijdende schaal (totaal niet, geringe mate, duidelijk wel, ernstig) vastgelegd in hoeverre men zich belemmerd voelde in het normaal dagelijks functioneren door het houden van een dieet en/of het moeten spuiten.
- Vervolgens werd in een glijdende schaal vastgelegd, in hoeverre men belemmerd werd door late complicaties als slecht zien, voetproblemen en dergelijke.

5.B.1.d. Anamnestiche vragen betreffende complicaties.

De doelstelling van deze vragen was het vóórkomen van de complicaties in diabetes- en controlegroep anamnestiche na te gaan en te vergelijken.

d.1. De macrovasculaire complicaties.

a. Ischaemische hartaandoeningen.

Een deel van de gestelde vragen zijn ontleend aan de zogenaamde Cardiovascular Survey Methods volgens Rose en Blackburn.¹⁴⁵ De volgende vragen zijn gesteld om anamnestiche aanwijzingen te verkrijgen, of coronairlijden verdacht was, zeker was, of eventueel een hartinfarct had plaats gevonden.

- Is er sprake van pijn op de borst, in het bijzonder bij inspanning of koude?
- Is er onderzoek verricht naar "hartklachten"?
- Heeft opname plaatsgevonden in verband met een hartinfarct, dreigend infarct of heeft een bypass-operatie plaatsgevonden?
- Wordt er medicatie gebruikt voor hartproblematiek?

b. Cerebrovasculaire aandoeningen.

Om anamnestiche aanwijzingen te verkrijgen over C.V.A. (cerebrovasculair accident), T.I.A. (transient ischaemic attack) of ander cerebraal vaatlijden werden de volgende vragen gesteld:

- Is er sprake geweest van kortdurend krachtsverlies in arm of been, of is er kortdurend spraakstoornis geweest?
- Heeft onderzoek plaatsgevonden naar bovenstaande afwijkingen?
- Heeft een operatie aan een halsslagader plaatsgevonden?

c. *Perifeer vaatlijden.*

De vragen die daartoe gesteld zijn:

- Is er sprake van krampende pijn in één of beide benen bij lopen en verdwijnt deze pijn bij stilstaan?
- Is er een beperkte loopafstand door pijn in één of beide benen?
- Zijn er klachten over uitgesproken koude voeten?
- Is er een bloedvat in been of buik geopereerd?

d.2. **Nefropathie.**

Anamnestic is hierbij vooral van belang andere nierafwijkingen dan diabetische nefropathie op het spoor te komen, of factoren op te sporen, die ook mogelijk stoornis in de eiwitbepaling van de urine kunnen geven.

De vragen die gesteld zijn:

- Zijn er nier- en/of blaasaandoeningen bekend?
- Is er sprake (geweest) van nierstenen?
- Is er sprake (geweest) van urineweginfecties?

Uiteraard is er ook gevraagd naar het bekend zijn van een diabetische nefropathie.

d.3. **Neuropathie.**

a. *Perifere neuropathie.*

De vragen hierbij werden toegespitst op de criteria volgens Boulton (zie hoofdstuk 4.3.a.):

- Is er sprake van tintelende gevoelens of brandende pijn in benen en/of voeten?
- Treden bovenstaande verschijnselen overdag of 's nachts op?
- Zijn er anamnestic geen aanwijzingen voor claudicatio of alcoholmisbruik?

b. *Autonome neuropathie.*

De enige vraag die in dit kader werd gesteld, is die naar potentiële stoornissen van de man. Is deze vraag al moeilijk te stellen en het antwoord te interpreteren (schaamtegevoelens, psychologische factoren), nog moeilijker is dit bij de overige in de literatuur beschreven autonome stoornissen, als gastroparesis, blaasontledigingsstoornissen en diarree.

Deze zijn anamnestic zeer moeilijk van andere oorzaken met dezelfde symptomatologie af te zonderen. Derhalve is de anamnese van autonome neuropathie dan ook alleen beperkt tot de potentiële stoornissen.

d.4. **Retinopathie.**

De anamnese werd hier vooral toegespitst op de bekende aanwezigheid van diabetische retinopathie. Met name werd in dit verband gevraagd naar coagulatiebehandeling. Daarnaast werd ook gevraagd naar het bekend zijn van glaucoom of cataract.

5.B.II. Het lichamelijk onderzoek.

Het lichamelijk onderzoek omvatte naast algemene zaken als lengte en gewicht een aantal onderdelen, die specifiek gericht zijn op het nagaan van late complicaties (bloeddruk, vaatonderzoek, reflexen, voetonderzoek en ophthalmoscopie).

1. Lengte, gewicht, Queteletindex.

De lengte werd gemeten in meters, het gewicht zonder kleding in kilogrammen. Daaruit voortvloeiend werd de Queteletindex als maat voor overgewicht bepaald (kg/m^2). Van overgewicht wordt gesproken bij een Queteletindex van 27 tot 30 kg/m^2 en van vetzucht bij een Queteletindex van $> 30 \text{ kg/m}^2$.²⁶¹.

2. Algemene afwijkingen.

Dit zijn de afwijkingen, die direct bij het binnenkomen worden waargenomen. Hieronder valt: het bestaan van een hemiparesebeeld of een status na amputatie.

3. Bloeddruk.

Voor de bloeddrukmeting werd de volgende procedure toegepast^{262,263}:

- Metingen worden verricht met behulp van een geijkte kwikmanometer met open stijgbuis; de manchetsbreedte is 14 cm.
- De patiënt is minimaal 15 minuten rustig gezeten voor de bloeddrukmeting aanvangt (in het algemeen werd na de anamnese gemeten).
- De manchet wordt snel opgeblazen tot de radialispols verdwijnt, daarna laat men de kwikkolom rustig teruglopen (ongeveer 2 mm/sec.).
- De systolische bloeddruk is de eerste perceptie van de tonen; de diastolische bloeddruk is het volledig verdwijnen van de tonen (Fase V Korotkoff).
- De meting wordt beiderzijds aan de bovenarm verricht; alleen bij duidelijke verschillen worden de beide waarden vermeld op het formulier.
- Bij niet-normale bloeddruk wordt aan het eind van het lichamelijk onderzoek de meting herhaald.
- Als criterium voor hypertensie wordt aangehouden een diastolische waarde $\geq 95 \text{ mm Hg}$, zittend gemeten.

Naast de zittend gemeten bloeddruk, werd ook de bloeddruk gemeten in liggende en staande positie. De achtergrond hiervan is, dat getracht wordt een indruk te krijgen van de prevalentie van orthostatische hypotensie.

Als late uiting van autonome neuropathie kan dit bij diabetes mellitus in versterkte mate voorkomen.²¹²⁻²¹⁶.

De procedure was grotendeels als hiervoor beschreven. Echter nu wordt de bloeddruk aan het eind van het vaaten reflexonderzoek gemeten (na ongeveer 15 minuten liggen op de onderzoekbank). Daarna gaat de kandidaat zo snel mogelijk naast de bank staan en wordt de meting herhaald. De normaalwaarden, waarbij het verschil in systolische bloeddruk liggend ten opzichte van staand relevant is, zijn:

Normaal	Borderline	Abnormaal
$\leq 10 \text{ mm Hg.}$	$11-29 \text{ mm Hg.}$	$\geq 30 \text{ mm Hg.}$

4. Vaatonderzoek.

Door middel van palpaties werden de volgende vaten onderzocht:

- arteria carotis beiderzijds
- arteria femoralis beiderzijds
- arteria tibialis posterior beiderzijds
- arteria dorsalis pedis beiderzijds

De vaten van de voet werden eerst in liggende houding en bij het ontbreken van pulsaties ook in zittende houding onderzocht. Het criterium dat werd gebruikt voor het aanwezig zijn van perifere vasculaire afwijkingen, is dat van Pirart.¹³ Dit houdt in, dat minimaal twee palpaties van de voetarteriën negatief moeten zijn.

Om verder een indruk te krijgen over de vasculaire pathologie, werd naar souffles over de arteriae carotides en de arteriae femorales geluisterd.

5. Neurologisch onderzoek.

Dit omvatte:

- a. *Onderzoek naar de kracht* in de voeten (dorsaal- en plantairflexie).
- b. *Reflexen*: de K.P.R. werd op de onderzoekbank liggend onderzocht, de A.P.R. werd eveneens liggend beiderzijds onderzocht en zo mogelijk bij het ontbreken van de reflex met afhangende voet (deelnemer op de knie gezeten).
- c. *Vibratiezin*: deze werd bepaald met behulp van een stemvork met een frequentie van 128 Hz., aan beide voeten ter plaatse van de malleoli interni.

De vibratiezin werd evenals de reflexen bepaald om ook een indruk te hebben over de perifere neuropathie met behulp van middelen die ook door de huisarts toepasbaar zijn.

Dit in tegenstelling tot de later beschreven thermoesthesiometrie, een geavanceerde methode, die nog in ontwikkeling is.

6. Inspectie van de voeten.

Dit werd zittend uitgevoerd, waarbij nauwkeurig werd gekeken naar de volgende categorieën, met de daarbij behorende verschijnselen die min of meer typerend zijn voor het bestaan van de diabetische voetafwijkingen.^{225,227.}

- a. kleur
 - normaal
 - vaal - bleek
 - blauw - cyanotisch
- b. aspect
 - normaal
 - dof - atrofisch met craquelé van de huid
 - oedeem
 - abnormale eeltvorming
 - nagelafwijkingen
 - ontsteking
 - gangreen

- c. vormafwijkingen
 - geen pathologie
 - holvoet
 - klauwstand van de tenen
 - valgisstand van de voorvoet

7. Oogonderzoek.

De volgende onderdelen van het oogonderzoek kwamen aan de orde: inspectie, visusbepaling, funduscopie.

- a. *Inspectie* van de ogen; hierbij werd gekeken naar de irisafwijkingen, mogelijkheid tot pupilverwijding en aanwijzing voor cataract.
- b. Visusbepaling O.D.S.; dit werd verricht met de Snellenkaart op 5 meter afstand.
- c. Funduscopie; met behulp van een Heine-ophthalmoscoop na verwijding van beide pupillen met 2 druppels mydriaticum (Chibret).

De fundusbeelden werden na een vaste wijze van beschrijven geklassificeerd. Bij de beschrijving werd gelet op:

- kaliber van de vaten (arterieën en venen ten opzichte van elkaar)
- tortuositas van de arterieën
- reflexen en "crossing-over" fenomeen
- bestaan van "dots en blots"; dit zijn de moeilijk zonder fluorescentie-angiogram te onderscheiden kleinere bloedinkjes en microaneurysmata
- grotere bloedingen
- harde exsudaten, eventueel circinata-exsudaten bij de macula
- zachte exsudaten (de zogenaamde "cotton-wool"-exsudaten)
- proliferatie van de vaten, met name bij de papil
- ablatio, corpus vitreum bloedingen
- coagulatie littekens
- afwijkingen van de macula (bloeding/oedeem)

Samen met de centrale fundusfoto en de gegevens uit recent onderzoek door de oogarts, inclusief een eventueel gemaakt fluorescentie-angiogram, werd de definitieve klassificatie bepaald (zie paragraaf B.IV. van dit hoofdstuk).

5.B.III. Laboratoriumonderzoek.

Dit valt uiteen in parameters voor de glucoseregeling, C-peptide, bepalingen ten aanzien van het functioneren van de nier en lipidenbepalingen.

Alle bepalingen werden verricht in het Klinisch-Chemisch Laboratorium van het Ziekenhuis de Weezenlanden te Zwolle (Dr. K. Miedema en Mevr. Drs. Baronesse E.J.G.M. van Voorst tot Voorst).

1. Parameters voor de glucoseregeling.

Gemeten werden:

- a. *De nuchtere bloedsuiker* uit veneus bloed (uitgedrukt in mmol/l.)
 - b. *De bloedsuiker* uit veneus bloed *1-2 uur na de hoofdmaaltijd* (ongeveer 14.00 uur)
- a. en b. werden bepaald op basis van automatische analyse (Hitachi 737). Hierbij wordt gebruik gemaakt van de hexokinase methode. ²⁶⁴.
- c. *De glucosurie*, uitgedrukt in mmol/l.; de bepaling vond plaats uit de zogenaamde "overnight"-urine, die verzameld werd van 22.00 uur 's-avonds tot 8.00 uur de volgende dag. Ook hierbij wordt gebruik gemaakt van de hexokinase methode. ²⁶⁴.
 - d. *Het HbA1c*; de bepaling geschiedde op basis van affiniteitschromatografie volgens Nederlands protocol opgesteld door Miedema et al. ^{265,266}.
De referentiewaarden zijn 3.5-5.5%.

Als parameters voor de glucoseregeling werden in dit onderzoek gebruikt: het HbA1c en de nuchtere glucose.

In de praktijk blijkt de nuchtere glucose bij de stabiel ingestelde patiënt met D.M. type II een goede parameter te zijn voor de metabole instelling. ^{267,268}. Dit geldt dan vooral voor de patiënt die behandeld wordt met dieet en orale middelen en in mindere mate voor de op insuline ingestelde patiënt. Ook het HbA1 of HbA1c geeft een indruk van de metabole instelling ²⁶⁵; de waarde van deze bepaling is anders en in zeker opzicht groter omdat er geen correlatie is met de momentane glucoseregeling, maar juist met de gemiddelde glucosewaarden in de 8 tot 12 weken voor de bepaling. ^{270,271,272}. Bovendien is deze bepaling onafhankelijk van het feit dat de patiënt kort voor de bepaling goed dieet houdt en therapie volgt. Om voornoemde redenen zal deze bepaling dan ook in ons onderzoek als de belangrijkste parameter van de glucoseregeling worden gebruikt.

De criteria die aangehouden werden in ons onderzoek zijn:

– *op grond van het HbA1c*

metabole controle	HbA1c
goed	< 7%
redelijk tot matig	7%-9%
slecht	> 9%

– *op grond van de nuchtere glucose*

metabole controle	nuchtere glucose
goed	< 6,7 mmol/l
redelijk tot matig	6,7-11,0 mmol/l
slecht	> 11,0 mmol/l

Bovenstaande criteria berusten op een consensus van de drie onderzoekers (S.V., A.F.C., E.v.B.).

Bij het HbA1c hebben de referentiewaarden voor het Klinisch-Chemisch Laboratorium te Zwolle hierbij een rol gespeeld; bij het nuchtere glucose zijn in feite de criteria, die Pirart ook aanhield, gevolgd. ¹³.

2. **C-peptide.**

De nuchtere C-peptide is bepaald volgens de dubbel antilichaam R.I.A. (Radio-Immuun-Assay)-methode. ²⁷⁵. Indicaties voor deze bepaling en referentiewaarden kwamen reeds in hoofdstuk 5.A.2. aan de orde.

3. **Laboratoriumbepalingen, die het functioneren van de nier betreffen** (kreatinine serum, totaal eiwit en albumine in de urine).

a. **Kreatinine in het serum.**

Dit werd gebruikt als maat voor de glomerulusfiltratie. Bepaling vond plaats op basis van automatische analyse (Hitachi 737) met de kinetische Jaffé-methode. ²⁷⁶. De referentiewaarden zijn:
voor de man: 75-110 micromol/l. en voor de vrouw 55-85 micromol/l.

b. **Bepaling van het totaal-eiwit in de urine (T.E.).**

Hierbij werd gebruik gemaakt van de "overnight-urine" (22.00-8.00 uur). De methode is de kleuring met Coomassie Brilliant Blue. ²⁷⁷. De referentiewaarde is omgerekend naar gr./24 uur: 0,02-0,10 gr.

c. **Bepaling van albumine in de urine.**

Deze bepaling werd eveneens uitgevoerd in de "overnight-urine". Daarbij werd gebruik gemaakt van een gevoelige dubbel antilichaam R.I.A.-methode. ²⁷⁸. Zoals reeds in hoofdstuk 4.2.b. gesteld werd, is microalbuminurie gedefinieerd als die waarden in de urine, die liggen tussen 20 en 200 microgram/minuut of ook wel 30-300 mg./24 uur.

4. **Lipidenbepalingen.**

In het nuchter serum werd hiertoe bepaald:

a. *Totaal-Cholesterol.*

Deze bepaling is gebaseerd op automatische analyse (Hitachi 737). Daarbij werd de CHOD/PAP-methode toegepast. ²⁷⁹.
Referentiewaarde < 6,0 mmol/l.

b. *HDL-Cholesterol.*

Deze bepaling werd gedaan op basis van magnesium-fosfowolframaat-precipitatie. ²⁸⁰. Referentiewaarde: > 0,9 mmol/l. voor mnl. geslacht en > 1,1 mmol/l voor vrl. geslacht.

c. *Triglyceriden.*

Deze bepaling is gebaseerd op een automatische analyse (Hitachi 737). Daarbij werd de CHOD/PAP-methode toegepast. ²⁸¹.
Referentiewaarde < 2,2 mmol/l.

5.B.IV. Aanvullende onderzoeksmethoden (ECG, thermoesthesiometrie, fundusfotografie).

1. Het ECG.

Het ECG werd bij iedere patiënt gemaakt op een eigen 1-kanaals-Cardioline-ETA apparatuur; papersnelheid 25 mm/sec., ijk: 1 mv = 1 cm.

a. *Het ECG, gemaakt in rust.*

Voorwaarden:

- De patiënt moet kort voor de ECG-registratie geen inspanning hebben verricht, noch gerookt hebben.
- Codering vindt plaats volgens de Minnesota klassificatie zoals beschreven door Blackburn et al.²⁸².

Hierbij worden 3 categorieën afwijkingen beschreven, die voor dit onderzoek van toepassing zijn:

- Ischaemie waarschijnlijk, Minnesota-code 1.1., 1.2, en 7.1; dit betreft de belangrijke Q- en QS afwijkingen.
- Ischaemie mogelijk, Minnesota-code 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 5.1., 5.2., 5.3.; dit betreft met name ST- en T afwijkingen.
- Ischaemie onwaarschijnlijk, de overige Minnesota-codes.

Bij een vijftigtal ECG's, waarbij enige twijfel bestond over de juiste klassificatie, werden de afleidingen mede beoordeeld door M.J. de Boer, cardioloog, Ziekenhuis De Weezenlanden te Zwolle.

b. *De zogenaamde "Max-Min-Hartfrequentie Test".*

Deze test is beschreven in hoofdstuk 4.3.b.²¹²⁻²¹⁶. Met dit onderzoek wordt een indruk verkregen over het bestaan van een autonome neuropathie met cardiale gevolgen.

De uitvoering was als volgt: Men doet de V2-registratie bij de liggende patiënt gedurende één minuut. Vervolgens moet de patiënt zes diepe ademhalingen per minuut uitvoeren (5 seconden inademen en 5 seconden uitademen), waarbij een ECG-registratie plaatsvindt. De langste en kortste RR-intervallen gedurende iedere ademhalingscyclus worden afgelezen van het ECG en omgerekend naar frequentie: hartslag/minuut.

Het verschil tussen maximum- en minimum- hartfrequentie wordt genoteerd (de I-E-waarde) en beschouwd als maat voor mogelijke autonome neuropathie.

Bij de I-E-waarden wordt bij deze test de volgende indeling gebruikt:

	normaal	borderline	abnormaal (= mogelijk autonome neuropathie)
I-E-waarde	≥ 15 slag/	11-14 slag/	≤ 10 slag/min.

2. Thermoesthesiometrie.

Dit is de meting, die de temperatuurszin objectiveert. De hiervoor gebruikte apparatuur werd tijdelijk in bruikleen verkregen van de Afdeling Neurologie, Academisch Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

De procedure, die het eerst werd beschreven door Bertelsmann et al. in 1985¹⁹⁹, werd op identieke wijze gevolgd.

Beschrijving:

De thermoesthesiometer is een uitrusting bestaande uit twee thermostimulatoren, die op de voetrug worden geplaatst bij een constante druk op de huid van 200 gr. Eén thermostimulator (TS1) heeft de temperatuur van de huid ter plaatse; de andere (TS2) kan variëren met een hogere of lagere temperatuur dan TS1.

De onderzoeker plaatst TS1 drie seconden op de onderzoeksplaats (bij afspraak in dit geval de linker voetrug); vervolgens wordt TS2 drie seconden op dezelfde plaats gezet.

De te onderzoeken persoon wordt gevraagd of TS2 warmer of kouder is dan TS1.

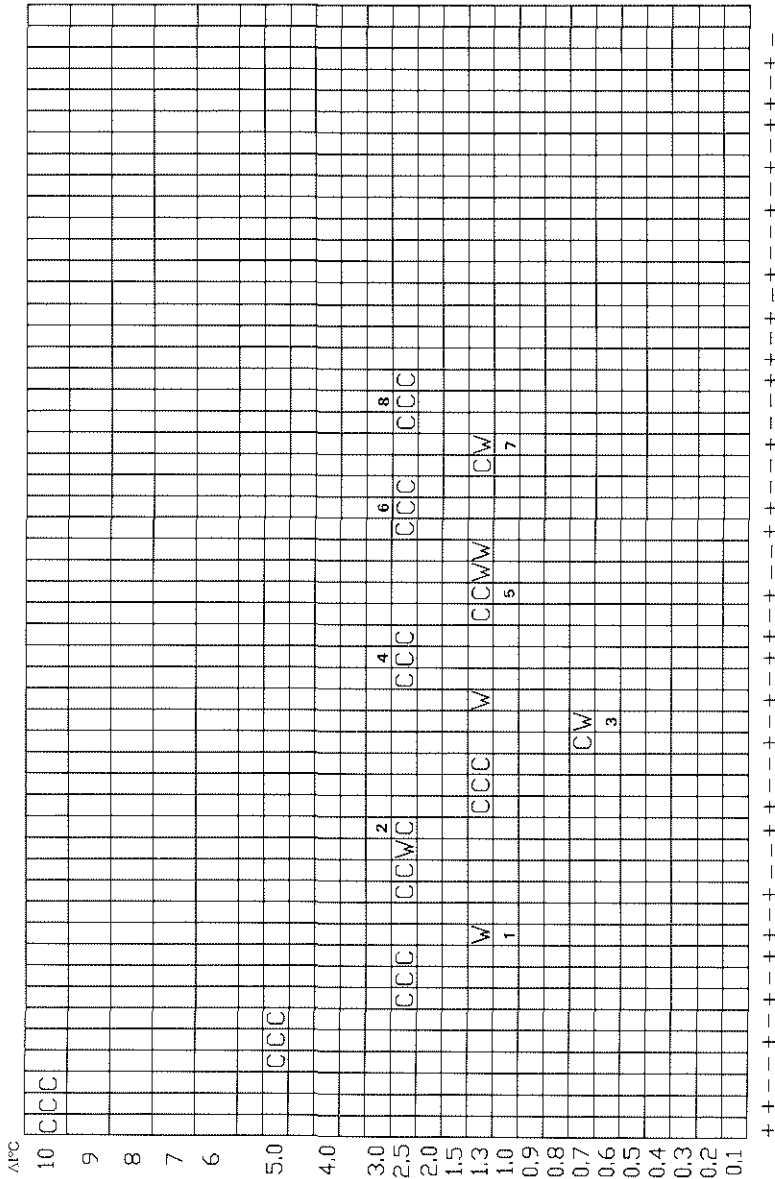
Men begint te testen bij een temperatuursverschil van 10°C. en gaat dan veranderen volgens de logaritmische schaal: 10°C., 5°C., 2,5°C., 1,3 °C., 0,7°C., 0,4°C., 0,2°C., 0,1°C.

Het interval tussen de testen is steeds 12 seconden. Na een correct antwoord wordt het temperatuursverschil tussen de stimulatoren gereduceerd. Bij een fout antwoord wordt het temperatuursverschil weer vergroot. Een antwoord is correct na juist antwoord op drie identieke temperatuursverschillen (C.C.C.) of na een volgorde C.C.W.C. (Correct, Correct, Wrong, Correct; dat wil zeggen na twee juiste antwoorden, één onjuiste en dan weer één juiste). Foute antwoorden zijn de volgende: W.C.W.; C.C.W.W.

Men registreert acht veranderingen in de richting waarbij sterker of minder sterk temperatuursonderscheid wordt gemaakt (de zogenaamde "omslagpunten"). De temperatuurs-discriminatie drempel, TDT is de gemiddelde van de laatste zes omslagpunten.

Figuur 5.1 geeft een voorbeeld aan van een thermoesthesiometrie-registratie.

Fig. 5.1. Voorbeeld van een registratie van de temperatuur in.
Toelichting: $\Delta t^{\circ}\text{C}$. is het temperatuursverschil tussen de twee thermo-stimulatoren. De omslagpunten zijn genummerd 1 tot 8. De TDT ("temperatuurszin-drempel") is de gemiddelde van de laatste 6 omslagpunten, in dit geval 1.8°C . C = juist antwoord; W = fout antwoord.
+/- = stimulator 2 is warmer of kouder dan stimulator 1.
Zie verder in de tekst voor uitleg.



Normaalkwaarden TDT.

Bij personen onder de 70 jaar is de TDT "normaal" tussen 0,15°C. en 0,50°C. Boven de 70 jaar zijn de bepalingen volgens Amsterdamse ervaring minder betrouwbaar. Bij waarden van TDT tussen 0,50°C. en 2,50°C. is er sprake van een lichte tot matige stoornis in de temperatuurszin. Er is dan een mogelijk begin van een (diabetische) neuropathie. Een echt ernstige neuropathie is aanwezig als de $TDT \geq 2,50^{\circ}\text{C.}$ bedraagt.

Overigens is in dit onderzoek thermoesthesiometrie verricht bij alle deelnemers, dus ook bij die boven de 70 jaar.

3. Fundusfotografie.

Hierbij werd als screening het centrale fundusgedeelte gefotografeerd, omdat hierin zich, zeker bij diabetes mellitus type II, het overgrote deel der pathologie bevindt.^{283.}

Dit fotograferen vond plaats in het Ziekenhuis De Weezenlanden (medisch fotograaf R. van der Wal), met behulp van een Canon CR-3-45-NM Polaroid Non-Mydriatic Camera. Al behoeft deze camera in principe geen pupilverwijding, toch werd door ons mydriasis toegepast, gebaseerd op ervaring, dat met name bij oudere personen de kwaliteit van de (polaroid) foto's aanzienlijk verbeterde na verwijding. Beide ogen werden daartoe gedruppeld met twee gtt. Mydriaticum (Chibret).

Na het maken van de centrale fundusfoto's werd als volgt tot een definitieve klassificatie van het fundusbeeld gekomen:

- a. Door onderzoeker (S.V.) is volgens een vaste procedure de fundus inclusief de macula beschreven na ophthalmoscopie bij pupildilatatie (zie paragraaf B.II.7.c. van dit hoofdstuk).
- b. Door de oogarts J.H.W. Keur, zijn alle fundusfoto's beoordeeld, na beschrijving op dezelfde wijze als onder a. gebeurde.
De beoordelende oogarts was hierbij niet op de hoogte van de gegevens van de onderzochte personen, dus ook niet of er sprake was van een diabetespatiënt of een controlepersoon.
- c. Tenslotte werd na a. en b. van alle patiënten met diabetes mellitus, voor zover mogelijk een recente beoordeling van de fundus door een behandelende oogarts, of van een fluorescentieangiogram opgevraagd. Dit fluorescentieangiogram of deze klassificatie door de controlerende oogarts kon worden verkregen in 43% van de gevallen. Voorwaarde was dat deze beoordeling eventueel op basis van het fluorescentieangiogram ten hoogste anderhalf jaar ervoor had plaats gevonden.
- d. De *klassificatie van de polaroid-fundusfoto's* door de beoordelende oogarts (J.H.W. Keur) was maatgevend voor de definitieve indeling. Bij de resultaten zal echter worden aangegeven in hoeverre er verschillen waren tussen de ophthalmoscopie en de beoordeling van de polaroid-fundusfoto's door de oogarts. Ook de verschillen tussen beschikbare recente beoordelingen van de oogartsen eventueel op basis van fluorescentieangiogram, en de beoordeling van de polaroid-fundusfoto, zal worden aangegeven.
Alleen als een recent fluorescentieangiogram sterk verschilde van de polaroid-fundusfoto, werd het fluorescentieangiogram als maatgevend beschouwd en bepaalde dit dus de klassificatie.

De volgende graden werden in de klassificatie onderscheiden (volgens Kritzinger ²³⁰.)

a. **Retina:**

- | | |
|--|--|
| Graad 0 | – geen enkele afwijking. |
| Graad 1 | – enkele microaneurysmata (m.a.), en/of kleine bloedinkjes (moeilijk te onderscheiden van elkaar). |
| Graad 2 | – meerdere m.a., en/of
– verwijde venen, en/of
– grotere netvliesbloedingen, en/of
– harde exsudaten. |
| Graad 3 | – misvormingen (verdikking, verdubbeling) van de venen, en/of
– zachte exsudaten ("cotton-wools"), en/of
– grote vlamvormige bloedingen, en/of
– gebieden van vaatafsluiting. |
| Graad 4
(proliferatieve
afwijkingen) | – intra-/preretinale vaatnieuwvorming, en/of
– nieuwe vaten op de papil, en/of
– glasvochtbloeding, en/of
– tractie ablatio. |

b. **Macula.**

- | | |
|---------|--|
| Graad 0 | – geen afwijking. |
| Graad 1 | – oedeem, en/of
– bloedingen om macula, en/of
– harde exsudaten eventueel als circinatae rond de macula. |

De prevalentie wordt in de resultaten aangegeven voor ODS en is het gemiddelde van de prevalentie van O.D. en O.S. afzonderlijk!

5C Statistiek. (284,285,286. t/m 291,292.)

Voor de statistische verwerking werd gebruik gemaakt van het statistische pakket S.P.S.S. (Statistic Package for Social Sciences). De statistische bewerking werd verricht door Drs. P.G. Mulder, Instituut voor Biostatistiek, Erasmus Universiteit te Rotterdam. Voor twee dichotome variabelen wordt in het pakket gebruik gemaakt van de Chikwadraat-toets. Voor de numerieke variabelen wordt de F-toets gebruikt (vergelijkbaar met Student-toets). Bij de Chikwadraat-toets zijn eventuele te kleine subgroepen op verantwoorde wijze gecombineerd, terwijl tevens Yates-correctie werd toegepast.

Als de standaarddeviaties van de afhankelijke variabele in de te vergelijken groepen onderling sterk verschilden of groot waren, is naast de F-toets ook toegepast de Mann-Whitney-toets (2 groepen) respectievelijk de Kruskal-Wallis-toets (3 groepen). Deze laatste zijn zogenaamde verdelingsvrije (niet-parametrische) toetsen, waarbij de geobserveerde meetwaarde vervangen wordt door zijn rangnummer.

Bij de analyse van de relaties werd gebruik gemaakt van de Spearman Rank Correlation coëfficiënt.

Alle numerieke variabelen zijn vermeld met het gemiddelde $\pm$ 1 standaarddeviatie (S.D.).

Een P-waarde $< 0,05$ werd als significant beschouwd.

Bij de beoordeling van de fundusfoto's is de variatie tussen de waarnemers berekend aan de hand van de formule volgens Cohen: de Kappa-variabele.²⁹³

Hoofdstuk 6.

De Resultaten.

Inleiding.

In de volgende paragrafen worden de resultaten vermeld van het onderzoek bij de diabetes- en de controlegroep.

Paragraaf 6.I.1. bevat de algemene gegevens van beide groepen (roken, drinken, sociale status, bijkomende ziekten, medicatie en Queteletindex), terwijl de paragrafen 6.I.2. en 6.I.3. de basisgegevens van de diabetesgroep bevatten (duur diabetes, wijze van behandeling, controle en metabole instelling). Paragraaf 6.II. geeft de cijfers over de late complicaties.

In een aantal gevallen zijn daarbij de diabetes- en de controlegroep onderverdeeld. Omdat een verschil mogelijk werd geacht in het voorkomen van complicaties onder en boven de 70 jaar, vergeleken met de controlepopulatie, zijn de prevalenties van de late complicaties in veel gevallen afzonderlijk vermeld zowel voor de totale groep, als voor die onder de 70 jaar respectievelijk boven de 70 jaar. In enkele gevallen is ook uitgesplitst naar mannelijk en vrouwelijk geslacht, omdat in de literatuur met name ten aanzien van de lipiden en de cardiovasculaire aandoeningen een verschil is aangegeven voor de man en de vrouw.

In één geval, bij de retinopathie is bovendien een uitsplitsing gemaakt naar de duur van de diabetes mellitus. Dit ondanks het feit dat het bepalen van correlaties niet de doelstelling was van dit onderzoek. Omdat echter voor de correlatie met de bekende duur van de diabetes geen prospectief onderzoek noodzakelijk is (dit in tegenstelling tot de correlatie met de metabole regeling) en dit gegeven noodzakelijk was om de conclusies van het onderzoek beter te onderbouwen, is voor deze factor, de duur van de diabetes mellitus, toch een uitzondering gemaakt.

Opgemerkt dient te worden dat de diabetesgroep met D. wordt aangeduid en de controlegroep met C. In een aantal gevallen wordt ook nog gebruik gemaakt van de notatie D_I, D_{II} en C_I, C_{II}. D_I is dan groep $D \leq 70$ jaar, D_{II} is groep $D > 70$ jaar, C_I is groep $C \leq 70$ jaar en C_{II} is groep $C > 70$ jaar.

Tot slot wordt erop gewezen dat groep D 137 patiënten omvat en groep C 128 personen. In een aantal tabellen is een lager aantal voor groep D en/of C opgenomen, doordat een vraag niet correct kon worden beantwoord of een onderzoek mislukte of niet mogelijk was.

6.I. Algemene gegevens.

6.I.1. Basisgegevens van de twee groepen.

Tabel 6.1. Leeftijdsopbouw van groep D. en C.

leeftijdsklasse	groep D.	groep C.
- 30-40 jaar	1 (1%)	2 (2%)
- 41-50 jaar	8 (6%)	9 (7%)
- 51-60 jaar	20 (15%)	17 (13%)
- 61-70 jaar	39 (28%)	35 (27%)
- 71-80 jaar	52 (38%)	43 (34%)
- > 80 jaar	17 (12%)	22 (17%)
alle leeftijden	137 (100%)	128 (100%)

De gemiddelde leeftijd van groep D. is 68,8 jaar; van groep C. is 68,4 jaar.

Tabel 6.2. Geslachtsopbouw van groep D. en C.

Geslacht	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)
mnf.	53 (39%)	54 (42%)
vrf.	84 (61%)	74 (58%)

In figuur 6.1. is de verdeling naar leeftijd en geslacht binnen de twee groepen weergegeven.

Fig. 6.1.a. Leeftijds- en geslachtsopbouw van de **diabetesgroep**
(n = 137)

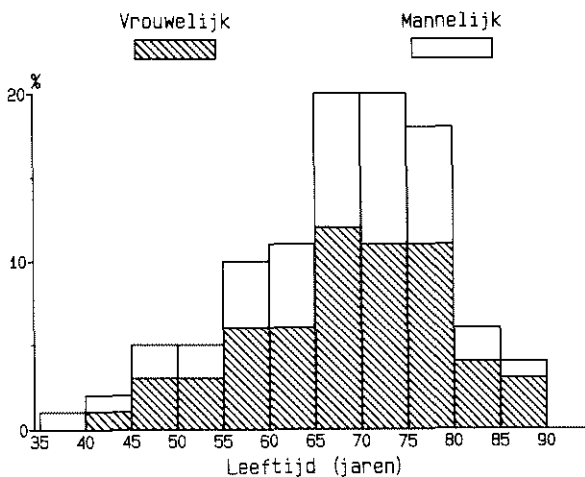
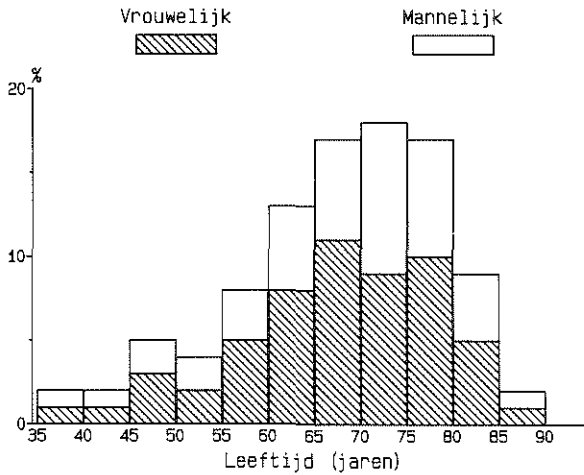


Fig. 6.1.b. Leeftijds- en geslachtsopbouw van de **controlegroep**
(n = 128)



Tabel 6.3. Opbouw naar sociaal-economische status (S.E.S.)

S.E.S.	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)
- 1	37	22
- 2	32	35
- 3	35	35
- 4	16	11
- 5	7	7
- 6	2	4
- 7	4	11
- 8	0	2
- 9	4	1

$$X^2(5) = 12,32; \underline{P = 0,14}$$

Er is geen significant verschil in de S.E.S. tussen de groep D. en C. (om statistische redenen is groep 6 t/m 9 gecombineerd).

Tabel 6.4. Roken en drinken.

Roken	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)
- roken $\geq$ 10 sigaretten of equivalent	18 (13%)	21 (16%)
- roken $<$ 10 sigaretten of equivalent	119 (87%)	107 (84%)

$$X^2(1) = 0,33; \underline{P = 0,56}$$

Drinken	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)
- alcohol $\geq$ 3 E.	12 (9%)	11 (9%)
- alcohol < 3 E.	125 (91%)	117 (91%)
$X^2(1) = 0,00; P = 1,00$		

Tussen de beide groepen is geen significant verschil wat het roken en drinken betreft.

Tabel 6.5. Bijkomende ziekten, anders dan diabetes mellitus.

Ziekten:	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)	X^2	P.
- hartziekte	37 (27%)	24 (19%)	(1)2,10	<u>0,15</u>
- hypertensie	41 (30%)	31 (24%)	(1)0,82	<u>0,36</u>
- nieraandoening	1 (1%)	4 (3%)	n.v.t.	
- CVA	5 (4%)	1 (1%)	n.v.t.	
- andere ziekte	37 (27%)	47 (37%)	(1)2,45	<u>0,12</u>

In géén der ziektecategorieën blijkt er een statistisch significant verschil te zijn tussen de groep D. en C.

Overigens komt een groot deel van de bijkomende ziekten ook als late complicatie van D.M. weer terug.

Tabel 6.6. Medicatie, anders dan orale antidiabetica of insuline.

Medicatie:	groep D. (N = 137)	groep C. (N = 128)	X^2	P.
- diuretica	43 (31%)	25 (20%)	(1)4,27	<u>0,04</u>
- betablockers	26 (19%)	12 (9%)	(1)4,22	<u>0,04</u>
- digitalisprep.	21 (15%)	10 (8%)	(1)2,93	<u>0,09</u>
- anticoagulantia	19 (14%)	7 (5%)	(1)4,37	<u>0,04</u>
- corticosteroiden	0 (0%)	0 (0%)	n.v.t.	
- overige medicatie	71 (52%)	53 (41%)	(1)2,48	<u>0,12</u>

Er blijkt bij groep D. significant méér gebruikt te worden: diuretica, betablockers en anticoagulantia.

Mate van overwicht, Queteletindex.

Tabel 6.7. Queteletindex in de totale leeftijdsgroep.

Queteletindex	gemiddelde	S.D.	aantal
- groep D.	27,6 kg/m ²	$\pm 4,5$ kg/m ²	N = 137
- groep C.	26,6 kg/m ²	$\pm 3,5$ kg/m ²	N = 128
$F(1)(263) = 4,11; P = 0,04$			

Tabel 6.8. Queteletindex in de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar en > 70 jaar (groep D. en C.)

Queteletindex	groep D.	groep C.	P.
Queteletindex in I (≤ 70 jr) kg/m ²	28,3 $\pm$ 4,7 (N = 68)	26,5 $\pm$ 3,0 (N = 63)	0,03 (M.W.toets)
Queteletindex in II (> 70 jr) kg/m ²	26,8 $\pm$ 4,1 (N = 69)	26,6 $\pm$ 4,0 (N = 65)	0,87 (M.W.toets)

In de totale leeftijdsgroep is de Queteletindex hoger in de groep D. vergeleken met groep C.; d.w.z. de diabetesgroep is gemiddeld zwaarder dan de controlegroep. Bij uitsplitsing van D. en C. onder en boven de 70 jaar blijkt dit verschil echter alleen te gelden in de leeftijdscategorie t/m 70 jaar en niet daarboven.

De verdeling van de Queteletindexwaarden in de totale groep D. en C. is weergegeven in figuur 6.2.

In groep D. blijkt 30% overgewicht (Queteletindex 27-30) en 22% vetzucht (Queteletindex > 30) te hebben, terwijl dit in groep C. 23% resp. 15% is.

Fig. 6.2.a. De verdeling van de Queteletindex
diabetesgroep (N = 137)

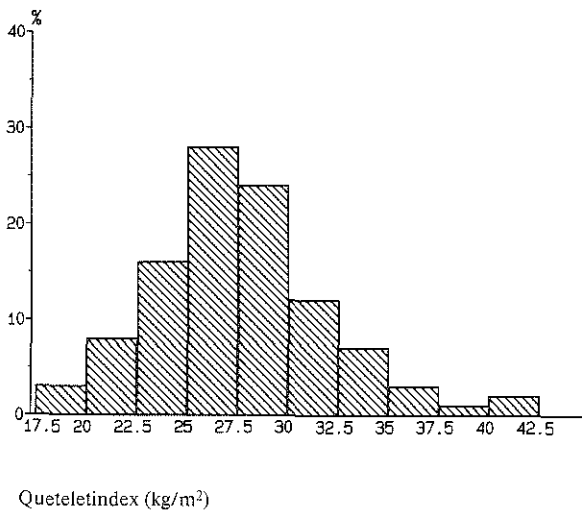
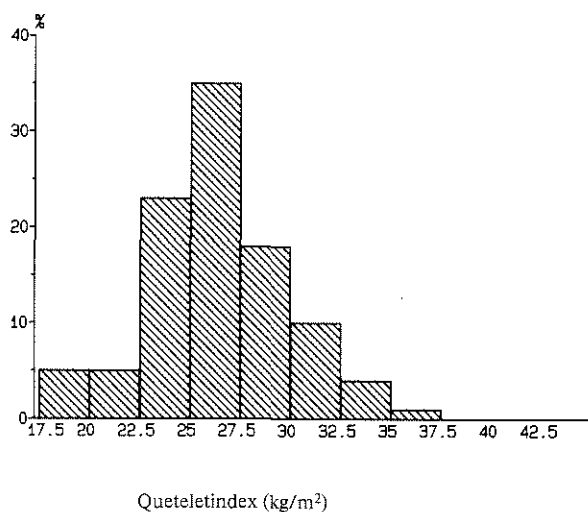


Fig. 6.2.b. De verdeling van de Queteletindex
controlegroep (N = 128)



6.1.2. Basisgegevens van de groep diabetespatiënten (D.).

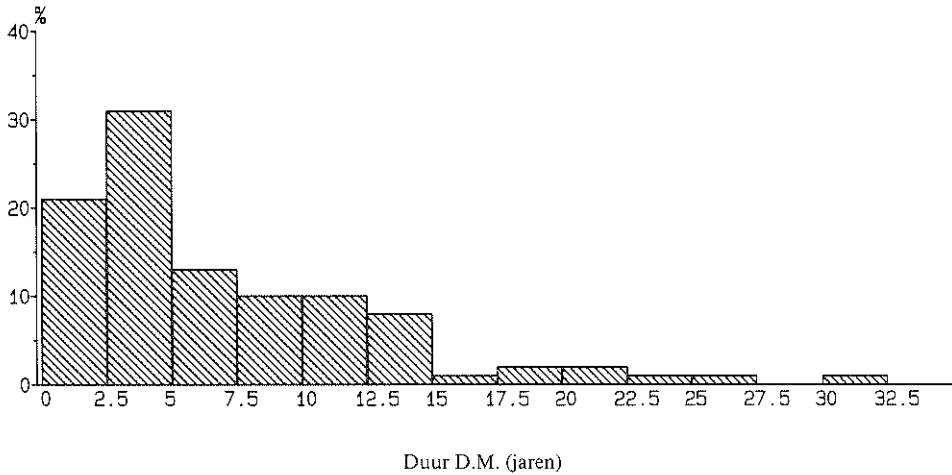
Tabel 6.9. Verdeling bekende duur diabetes mellitus in groep D.

Duur D.M.	aantal en percentage van groep D. (N.= 137).	
< 2 jr.	14	(10%)
2- 5 jr.	57	(42%)
5-10 jr.	32	(23%)
10-15 jr.	24	(18%)
> 15 jr.	10	(7%)

Het gemiddelde van de bekende duur in groep D. ligt op 7,5 jaar. De spreiding loopt uiteen van 5 maanden tot 40 jaar.

In figuur 6.3 is dit grafisch weergegeven.

Fig. 6.3. Bekende duur van de diabetes mellitus (D.M.)
diabetesgroep (N = 137)



Tabel 6.10. Verdeling bekende duur diabetes mellitus in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D.)*

duur D.M.	D _I ≤ 70 jr. (N = 68) aantal (%)	D _{II} > 70 jr. (N = 69) aantal (%)
< 2 jr.	8 (12%)	6 (9%)
2- 5 jr.	25 (37%)	32 (46%)
5-10 jr.	19 (28%)	13 (19%)
10-15 jr.	11 (16%)	13 (19%)
> 15 jr.	5 (7%)	5 (7%)
$X^2(4) = 2,43; \underline{P} = 0,66$		

In de diabetesgroep is de verdeling naar de (bekende) duur van diabetes mellitus niet verschillend, wanneer de leeftijdscategorieën ≤ 70 jr. en > 70 jr. worden vergeleken.

* Uit tabel 6.1. is berekend dat de gemiddelde leeftijd van groep D_I (≤ 70 jaar) op 61,5 ligt en van groep D_{II} (> 70 jaar) op 76,0 jaar. De gemiddelde bekende duur van de D.M. is in groep D_I $7,5 \pm 6,3$ jaar en in groep D_{II} $7,5 \pm 6,8$ jaar. Wat dat laatste betreft is er dus nauwelijks verschil tussen groep D_I en D_{II}. Dit geldt ook wanneer de mediaan en de variatiebreedte van de diabetesduur worden berekend. De mediaan is bij D_I 5,8 jaar met een variatiebreedte van 0,4-32 jaar en bij D_{II} 5,0 jaar met een variatiebreedte van 1,0-40 jaar.

6.I.3. Anamnestiche gegevens betreffende de behandeling en de controle van diabetes mellitus.

Tabel 6.11. Het dieet.

Dieet	groep D. (N = 137)
– volgt géén dieet	12 (8%)
– heeft een standaarddieet (zgn. "suikervrij" dieet of dieet volgens standaardformulier)	56 (41%)
– heeft een door de diëtiste ingesteld dieet	69 (51%)

Tabel 6.12. Het volgen van de dieetrichtlijnen.

Dieetrichtlijnen	groep D. (N = 136)
– trouw aan dieet met zeker $> 50\%$ compliantie	82 (60%)
– matig tot slecht dieethoudend met $< 50\%$ compliantie	54 (40%)

Tabel 6.13. De wijze van behandeling.

Behandeling	groep D. (N = 137)
– alleen dieet	23 (17%)
– orale middelen (+ dieet)	84 (61%)
– insuline (+ dieet)	30 (22%)

Tabel 6.14. Frequentie van de diabetescontrole.

Diabetescontrole	groep D. (N = 137)
– minstens 1x per 4 maanden	101 (74%)
– minder frequent dan 1x per 4 maanden	36 (26%)

Tabel 6.15. Wie deed de controle?

Controle	groep D. (N = 137)
– huisarts	107 (78%)
– specialist	28 (20%)
– huisarts en specialist samen	2 (2%)

Tabel 6.16. Parameter bij diabetescontrole.

Parameter	groep D. (N = 136)
– alléén urinestrip	20 (15%)
– eenmalig bloedsuiker (blds.) N. of N.N.	108 (79%)
– reeks blds.	3 (2%)
– HbA1c in combinatie met blds.	5 (4%)

Tabel 6.17. Zelfcontrole.

Zelfcontrole	groep D. (N = 137)
– geen zelfcontrole	129 (94%)
– zelfcontrole m.b.v. urinestrip	3 (2%)
– zelfcontrole m.b.v. blds.strip	5 (4%)

Tabel 6.18. Controle op fundusafwijkingen door de oogarts.

Controle oogarts	groep D. (N = 136)
– minimaal 1x per 3 jaar bij oogarts	68 (50%)
– minder frequent of totaal niet bij de oogarts	68 (50%)

6.I.4. Anamnestiche gegevens betreffende acute ontregelingen en complicaties waarbij duidelijk medische bemoeienis noodzakelijk was.

Tabel 6.19. Frequentie van ontregelingen in de vorm van hyper- of hypoglycaemie in de afgelopen twee jaar.

Frequentie van ontregelingen	groep D. (N = 137)
– ontregeling geweest	26 (19%)*
– geen ontregeling geweest	111 (81%)

* 20 van de 26 gevallen betrof hypoglycaemie.

Tabel 6.20. Frequentie van medische bemoeienis in verband met diabetescomplicaties in de afgelopen twee jaar.

Frequentie van medische bemoeienis	groep D. (N = 137)
– voor complicaties behandeld	16 (12%)
– niet voor complicaties behandeld	121 (88%)

6.I.5. Subjectieve beleving van de ziekte diabetes mellitus en de complicaties.

Tabel 6.21. Beleving van de ziekte diabetes mellitus zelf.

Beleving van de ziekte	groep D. (N = 137)
– geeft aan in dagelijks functioneren beïnvloed te worden door D.M. (o.a. door het houden van dieet, het moeten spuiten)	64 (46%)
– geeft aan nauwelijks last te hebben van de ziekte D.M. (incl. dieet, spuiten)	73 (54%)

Tabel 6.22. Beleving van de diabetescomplicaties.

Beleving diabetescomplicaties	groep D. (N = 137)
– geeft aan in dagelijks functioneren sterk belemmerd te worden door complicaties (o.a. slecht zien, voetproblemen)	18 (13%)*
– geeft aan niet of nauwelijks belemmerd te worden door complicaties	119 (87%)

* 22% van de diabetesgroep was bekend met complicaties, vooral retinopathie en voetafwijkingen.

6.I.6. De metabole instelling van de diabetesgroep.

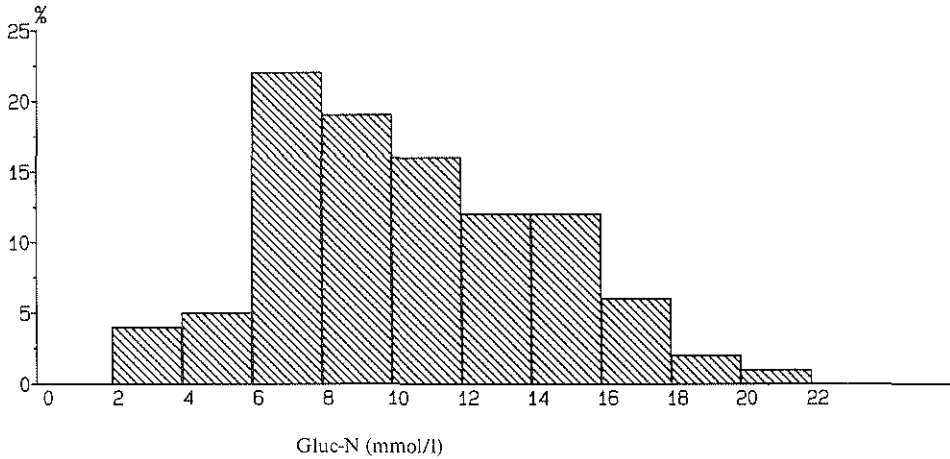
Tabel 6.23. De nuchtere Glucose (Gluc.N.) in de totale groep D. en de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr.

Gluc.N.	Gem.	S.D.
– Gluc.N. in de totale groep D. (N = 137)	10,8	$\pm 3,9$ mmol/l.
– Gluc.N. in D _I ≤ 70 jr. (N = 68)	11,8	$\pm 4,2$ mmol/l.
– Gluc.N. in D _{II} > 70 jr. (N = 69)	9,8	$\pm 3,4$ mmol/l.

Vergelijking D_I en D_{II}: (M.W.toets); P = 0,00

De verdeling van de Gluc.N.waarden is voor de totale leeftijdsgroep weergegeven in figuur 6.4.

Fig. 6.4. Verdeling van de nuchtere glucosewaarden (Gluc-N) diabetesgroep (N = 137)



De Gluc.N.waarden liggen gemiddeld lager in de leeftijdscategorie boven de 70 jaar; het verschil met de categorie t/m 70 jaar is significant.

Tabel 6.24. De verdeling van de Gluc.N.waarden in de totale groep D. en in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr.

Gluc.N.	D. (N = 137)	D. _I (≤ 70 jr.) (N = 68)	D. _{II} (> 70 jr.) (N = 69)
- Gluc.N. $< 6,7$ mmol/l.	16 (12%)	6 (9%)	10 (14%)
- Gluc.N. 6,7-11,0 mmol/l.	59 (43%)	24 (35%)	35 (51%)
- Gluc.N. $> 11,0$ mmol/l.	62 (45%)	38 (56%)	24 (35%)

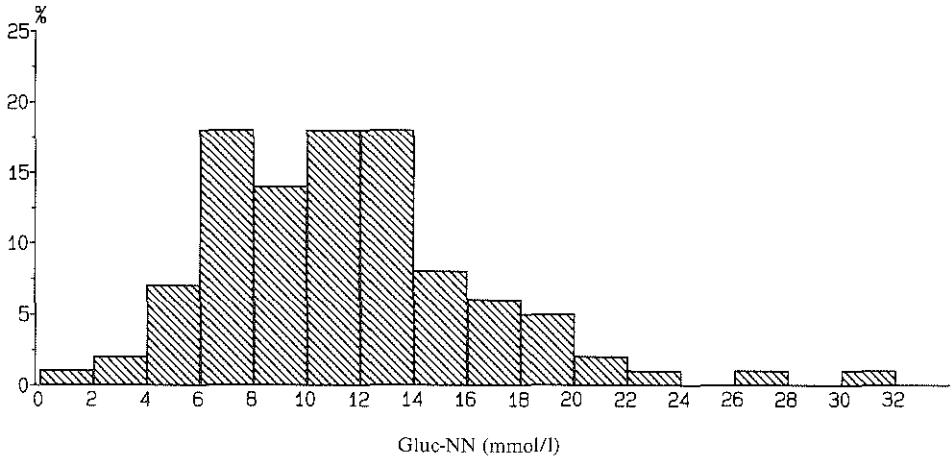
Tabel 6.25. De niet nuchtere glucose (Gluc.N.N.) in de totale groep D. en de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr.

Gluc.N.N.	Gem.	S.D.
- Gluc.N.N. in de totale groep D. (N = 137)	11,4	$\pm 4,8$ mmol/l.
- Gluc.N.N. in D _I ≤ 70 jr.	12,3	$\pm 5,2$ mmol/l.
- Gluc.N.N. in D _{II} > 70 jr.	10,4	$\pm 4,3$ mmol/l.

Vergelijking D_I en D_{II}: (M.W.toets); $P = 0,04$

De verdeling van de Gluc.N.N.waarden is voor de totale leeftijdsgroep weergegeven in figuur 6.5.

Fig. 6.5. Verdeling van de niet-nuchtere glucosewaarden (Gluc-NN) diabetesgroep (N = 137)



Ook de Gluc.N.N.waarden liggen gemiddeld lager in de leeftijdscategorie boven de 70 jaar; het verschil met de categorie t/m 70 jaar is significant.

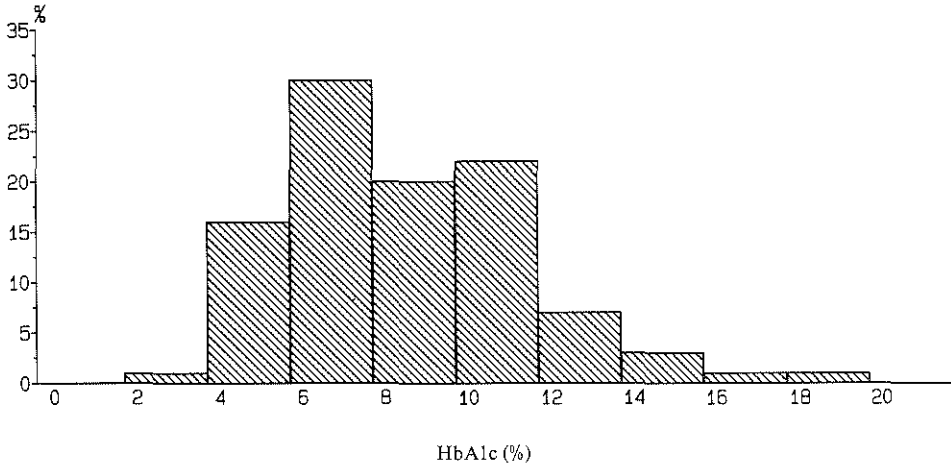
Tabel 6.26. Het HbA1c in de totale groep D. en de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr.

HbA1c	Gem.	S.D.
- HbA1c in de totale groep D. (N = 137)	8,9	$\pm 2,9\%$
- HbA1c in D _I ≤ 70 jr.	9,5	$\pm 3,1\%$
- HbA1c in D _{II} > 70 jr.	8,4	$\pm 2,6\%$

Vergelijking D_I en D_{II}: (M.W.toets); $P = 0,03$

De verdeling van de HbA1c-waarden is voor de totale leeftijdsgroep weergegeven in figuur 6.6.

Fig. 6.6. Verdeling van de HbA1c-waarden
diabetesgroep (N = 137)



De HbA1c-waarden liggen gemiddeld lager in de leeftijdscategorie boven de 70 jaar; het verschil met de categorie t/m 70 jaar is significant.

Tabel 6.27. De verdeling van de HbA1c-waarden in de totale groep D. en de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr.

HbA1c	D. (N = 137)	D.I (≤ 70 jr.) (N = 68)	D.II (> 70 jr.) (N = 69)
- HbA1c $< 7\%$	36 (26%)	17 (25%)	19 (28%)
- HbA1c 7%-9%	41 (39%)	16 (24%)	25 (36%)
- HbA1c $> 9\%$	60 (44%)	35 (51%)	25 (36%)

Tabel 6.28. Glucosurie in de totale groep D. en correlatie met Gluc.N.

Glucosurie	Gem.	S.D.
- Glucosurie totale groep D. (N = 137)	72,5 mmol/l.	$\pm 172,3$ mmol/l.
Correlatie glucosurie	r_s	P.
- Correlatie glucosurie en Gluc.N.	0,60	0,00

(toets: Spearman Rank Correlation)

Tabel 6.29. De correlatie tussen HbA1c, Gluc.N. en Gluc.N.N.

Correlatie HbA1c, Gluc.N. en Gluc.N.N.	r _s	P.
– correlatie Gluc.N. en HbA1c	0,80	<u>0,00</u>
– correlatie Gluc.N.N. en HbA1c	0,76	<u>0,00</u>
– correlatie Gluc.N en Gluc.N.N.	0,71	<u>0,00</u>

(toets: Spearman Rank Correlation)

De correlatie tussen nuchtere glucose en HbA1c, tussen niet-nuchtere glucose en HbA1c en tussen nuchtere en niet- nuchtere glucose is sterk en significant.

Appendix bij de diabetesinstelling

In het eerste hoofdstuk is gesteld, dat mogelijk een aantal diabetespatiënten zo slecht zijn ingesteld, dat zij waarschijnlijk beter met insuline kunnen worden behandeld. Wanneer arbitrair als criterium voor het overschakelen naar insulinetherapie wordt gesteld:

- HbA1c > 10%
- Queteletindex < 30 kg/m² (argument: gewichtsreductie is bij Queteletindex > 30 kg/m² essentieel i.p.v. insuline toediening)
- gebruik reeds van 3 dd 5 mg. glibenclamide (of vergelijkbare andere medicatie).

dan geldt dit "uitbehandeld zijn" en slechte metabole regeling voor 11 patiënten (= 16%) in de leeftijdsgroep t/m 70 jaar (N = 68) en voor 4 patiënten (= 6%) in de leeftijdsgroep boven de 70 jaar (N = 69).

6.I.7. Nuchtere C.Peptide.

Deze waarde is in totaal bij 35 patiënten in groep D. bepaald. Slechts in één geval was de waarde < 0,20 nmol/l. en wel 0,07 nmol/l. Het is waarschijnlijk dat deze insulinegebruiker, gezien zijn voorgeschiedenis, toch een D.M. type IIa vertegenwoordigt, waarbij de insulinereserve zeer laag is geworden. De spreiding van de overige waarden is: 0,25 - 1,75 nmol/l., met een gemiddelde van 0,71 en een S.D. ± 0,42 nmol/l.

6.II. De late complicaties.

6.II.A. Macrovasculaire complicaties.

6.II.A.1. Risicofactoren.

De Bloeddruk.

Tabel 6.30. Bloeddruk in de totale leeftijdsgroep.

Syst. RR.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	149	± 18 mm Hg.	N = 137
- groep C.	144	± 20 mm Hg.	N = 128
$F(1)(236) = 4,06; \underline{P = 0,04}$			
Diast. RR.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	86	± 9 mm Hg.	N = 137
- groep C.	86	± 11 mm Hg.	N = 128
$F(1)(236) = 0,02; \underline{P = 0,97}$			

Tabel 6.31. De bloeddruk in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.)

Syst.RR (in mm Hg.)	D.	C.	P(F.toets)
- Syst.RR. in I (≤ 70 jr.)	151 ± 17 (N = 68)	141 ± 18 (N = 63)	$F(1)(129) = 6,69;$ $\underline{P = 0,00}$
- Syst.RR in II (> 70 jr.)	146 ± 19 (N = 69)	147 ± 21 (N = 65)	$F(1)(132) = 0,00;$ $\underline{P = 0,99}$
Diast.RR (in mm Hg.)	D.	C.	P(F.toets)
- Diast.RR.. in I (≤ 70 jr.)	88 ± 9 (N = 68)	88 ± 10 (N = 63)	$F(1)(129) = 0,04;$ $\underline{P = 0,83}$
- Diast.RR. in II (> 70 jr.)	84 ± 9 (N = 69)	85 ± 12 (N = 65)	$F(1)(132) = 0,07;$ $\underline{P = 0,80}$

Uit tabel 6.30 en 6.31 blijkt dat er een verschil is in de gemeten systolische bloeddruk in de totale groep en in de leeftijdscategorie t/m 70 jaar. De systolische bloeddruk is dan gemiddeld hoger in de diabetesgroep. Boven de 70 jaar is er geen significant verschil.

De diastolische waarden zijn zowel in de totale leeftijdsgroep als in de categorie t/m 70 jaar en boven 70 jaar in groep D. en C. niet verschillend.

Wanneer bij de gemeten bloeddruk hypertensie wordt gedefinieerd als diastolische RR ≥ 95 mm Hg., dan heeft 19% hypertensie in de totale groep D en 29% hypertensie in de totale groep C. Dit verschil is niet significant ($P = 0,12$). Bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar heeft in groep D_I (≤ 70 jr.) 21% hypertensie en in groep C_I (≤ 70 jr.) 33% hypertensie. Dit verschil is evenmin significant ($P = 0,21$). Boven de 70 jaar komt hypertensie bij 16% van groep D_{II} (> 70 jr.) en bij 26% van groep C_{II} (> 70 jr.) Dit verschil is ook niet significant ($P = 0,22$).

De totale prevalentie van de hypertensie.

Dit is het aantal gevallen met anamnestic bekend en behandelde hypertensie (tabel 6.5.), vermeerderd met die nog niet bekend waren en een RR. diastolisch van ≥ 95 mm. Hg. hebben.

Tabel 6.32. De totale prevalentie van hypertensie.

Hypertensie	Anamn. bekend	Nieuw ontdekt	Totaal hypertensie %
- groep D. N = 137	41	12	53 (38%)
- groep C. N = 128	31	23	54 (40%)
$\chi^2(1) = 0,33; P = 0,56$			

Op dezelfde wijze als tabel 6.32 is ook de totale prevalentie van hypertensie onder en boven de 70 jaar berekend.

Tabel 6.33. De totale prevalentie van hypertensie in de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar en > 70 jaar (groep D. en C.)

Hypertensie	D.	C.	P.
- Totale prevalentie hypertensie (in ≤ 70 jaar)	32 (47%) N = 68	28 (44%) N = 63	$\chi^2(1) = 0,02$ $P = 0,90$
- Totale prevalentie hypertensie (in > 70 jaar)	21 (29%) N = 69	26 (40%) N = 65	$\chi^2(1) = 1,35$ $P = 0,25$

In de gehele leeftijdsgroep en bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar is er geen verschil tussen D. en C. wat de totale prevalentie van hypertensie betreft.

De lipiden.

Het totale cholesterol (Chol.).

Tabel 6.34. Chol. in de totale leeftijdsgroep.

Chol.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	6,7	$\pm 1,3$ mmol/l.	N = 137
- groep C.	6,7	$\pm 1,4$ mmol/l.	N = 128
$F(1)(263) = 0,14; P = 0,71$			

Tabel 6.35. Het Chol. in de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar en > 70 jaar (groep D. en C.).

Chol.	D.	C.	P.
- Chol. in I (≤ 70 jr.) mmol/l.	$6,7 \pm 1,3$ N = 68	$7,1 \pm 1,4$ N = 63	$F(1)(129) = 2,74$ <u>P = 0,10</u>
- Chol. in II (> 70 jr.) mmol/l.	$6,6 \pm 1,4$ N = 69	$6,4 \pm 1,3$ N = 65	$F(1)(132) = 1,26$ <u>P = 0,26</u>

In de gehele leeftijdsgroep en bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar is er geen verschil tussen D. en C. wat het totale cholesterol betreft.

De verdeling van de tot.chol.waarden in de totale leeftijdsgroep is weergegeven in figuur 6.7.

Fig. 6.7.a. Verdeling van de totaal-cholesterolwaarden
diabetesgroep (N = 137)

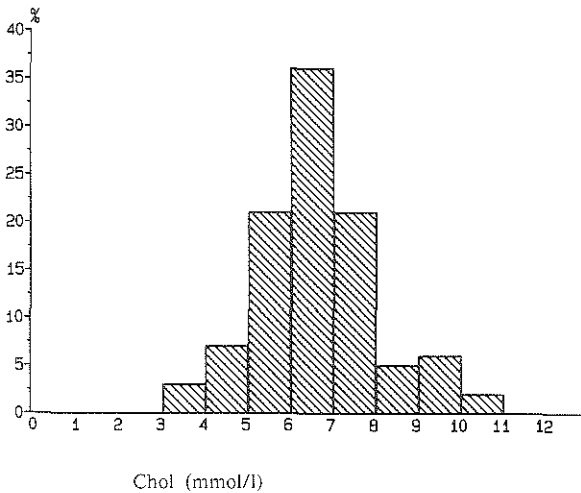
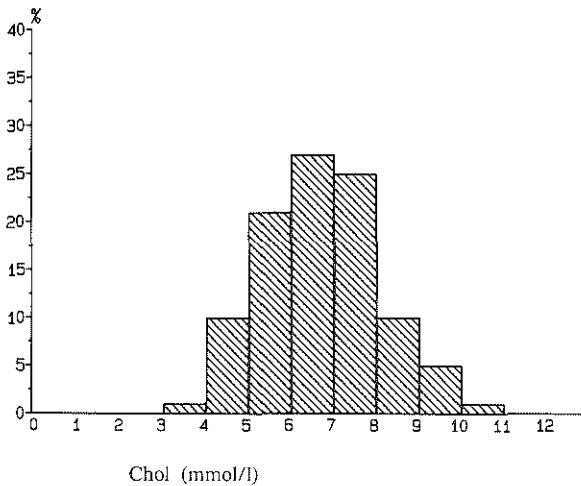


Fig. 6.7.b. Verdeling van de totaal-cholesterolwaarden
controlegroep (N = 128)



Het HDL-Cholesterol.

Tabel 6.36. HDL-Cholesterol in de totale leeftijdsgroep.

HDL-Chol.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	1,3	$\pm 0,6$ mmol/l.	N = 137
- groep C.	1,4	$\pm 0,4$ mmol/l.	N = 128
$F(1)(263) = 0,61; P = 0,44$			

Tabel 6.37. De HDL-Cholesterol (HDL-C) in de leeftijdscategorie
 ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.)

HDL-Chol.	D.	C.	P(F.toets)
- HDL-C in I ≤ 70 jr. (mmol/l.)	$1,3 \pm 0,8$ N = 68	$1,3 \pm 0,3$ N = 63	$F(1)(129) = 0,28$ <u>$P = 0,61$</u>
- HDL-C in II > 70 jr. (mmol/l.)	$1,3 \pm 0,4$ N = 69	$1,4 \pm 0,4$ N = 65	$F(1)(132) = 5,41$ <u>$P = 0,02$</u>

In de gehele leeftijdsgroep en in de categorie ≤ 70 jaar is er geen verschil tussen groep D. en C., wat betreft het HDL-Cholesterol.

Boven de 70 jaar is er wel een significant verschil: het HDL-Cholesterol is dan hoger in de groep C.

Bij het totale Cholesterol en het HDL-Cholesterol is ook een uitsplitsing naar geslacht gemaakt.

Tabel 6.38. Het Chol. en HDL-C in groep D. en C. naar geslacht (m/v) uitgesplitst.

Chol. en HDL-Chol	groep D.		groep C.	
	m(n = 53)	v(n = 84)	m(n = 54)	v(n = 74)
- Chol. (mmol/l.)	6,4 ± 1,3	6,8 ± 1,4 <u>P = 0,12*</u>	6,5 ± 1,4	6,9 ± 1,3 <u>P = 0,07</u>
- HDL-C (mmol/l.)	1,2 ± 0,6	1,3 ± 0,6 <u>P=0,07</u>	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,3 <u>P=0,00</u>

* P-waarde: op basis van de M.W.toets.

Bij de controlegroep is er een significant verschil wat betreft het HDL-Cholesterol (bij de vrouw hoger!); dit verschil is niet zo duidelijk meer bij de diabetesgroep. Bij de totale Cholesterolwaarden is geen verschil tussen man en vrouw, zowel bij de diabetes- als de controlegroep.

Triglyceridewaarden (T.G.).

Tabel 6.39. Triglyceriden in de totale leeftijdsgroep.

T.G	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	2,2	± 1,5 mmol/l.	N = 137
- groep C.	1,8	± 1,2 mmol/l.	N = 128
<u>M.W.toets; P = 0,01</u>			

Tabel 6.40. De triglyceridewaarden in de leeftijdscategorie
≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.)

T.G	D.	C.	P.(M.W.toets)
- T.G in ≤ 70 jr. (mmol/l.)	2,3 ± 1,5 N = 67	2,0 ± 1,5 N = 63	<u>0,13</u>
- T.G in > 70 jr. (mmol/l.)	2,0 ± 1,2 N = 69	1,6 ± 0,8 N = 65	<u>0,04</u>

Wat betreft de triglyceridewaarden blijkt dat deze hoger liggen in groep D. ten opzichte van groep C. als de totale leeftijdsgroep en die boven de 70 jaar wordt beschouwd. Onder de 70 jaar is er ook wel enig verschil ten gunste van de controlegroep, doch dit is niet significant.

De verdeling van de triglyceridewaarden in de totale leeftijdsgroep is weergegeven in figuur 6.8.

Fig. 6.8.a. Verdeling van de triglyceridewaarden
diabetesgroep (N = 137)

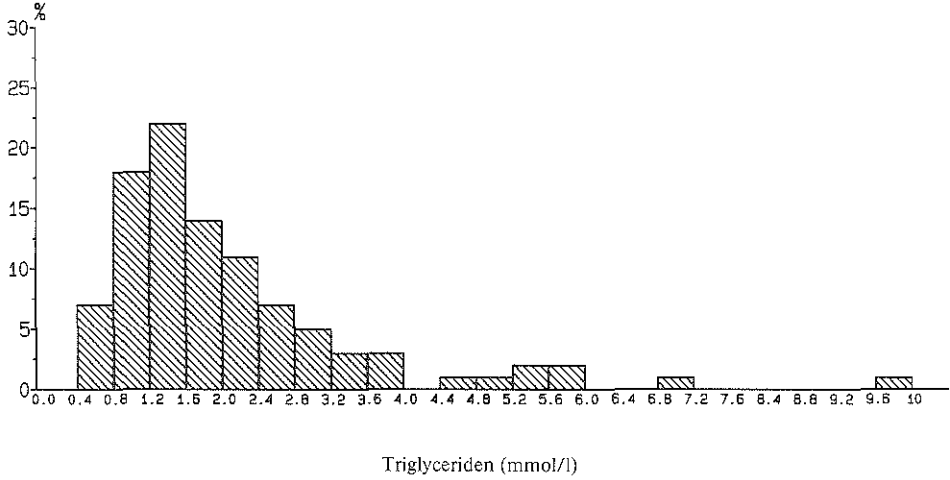
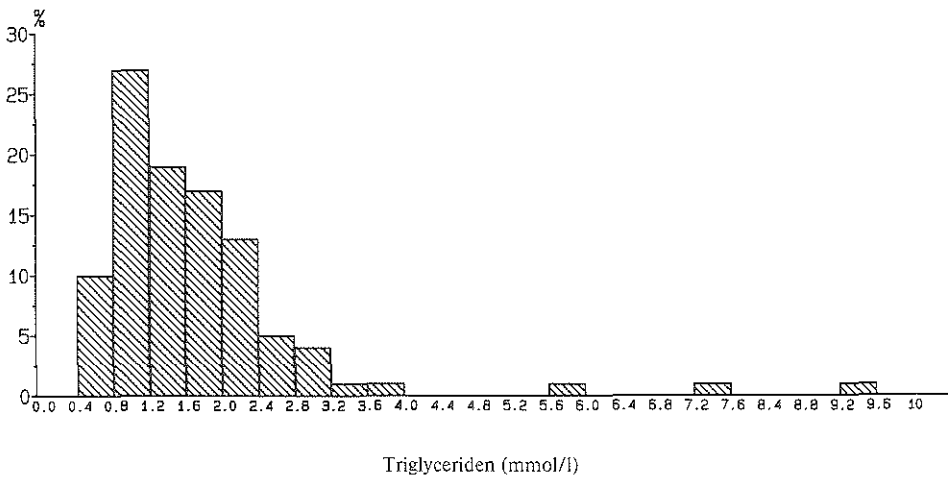


Fig. 6.8.b. Verdeling van de triglycerideaarden
controlegroep (N = 128)



* Voor de overige *risicofactoren roken en gewicht* zij verwezen naar tabel 6.4. en 6.7.

6.II.A.2. Ischaemische hartziekte.

*Tabel 6.41. Anamnestiche aanwijzingen voor coronair aandoeningen voor de totale groep.**

Anamnese	groep D. N = 134	groep C. N = 128
– hartinfarct zeker _a	15 (11%)	6 (5%)
– coronairaandoening zeker _b	8 (6%)	3 (2%)
– coronairaandoening verdacht _c	18 (14%)	17 (13%)
– geen coronairaandoening _d	93 (68%)	102 (80%)
	$X^2(3) = 6,44; P = 0,09$	

* De afwijkingen a, b en c in tabel 6.41. vormen samen de aanwijzingen voor coronairaandoeningen.

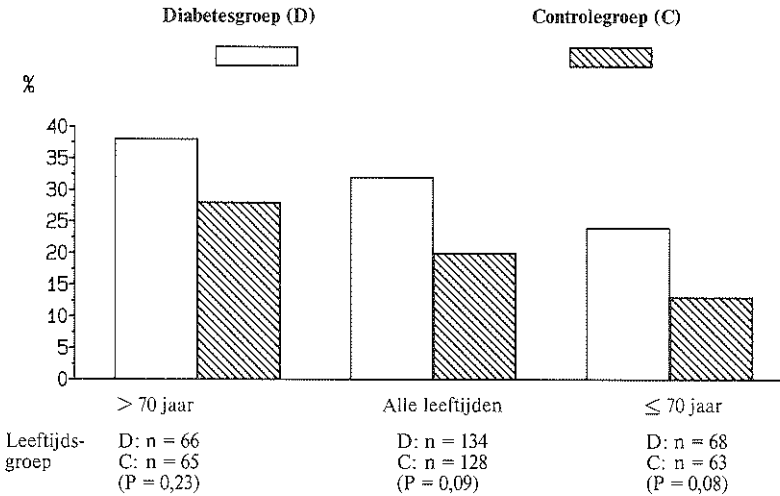
Tabel 6.42. Anamnestiche aanwijzingen voor coronairaandoeningen in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

Anamnese	D.	C.	P.
Anamnestiche aanwijzingen voor coronairaandoeningen:			
in I ≤ 70 jr.	16 (24%) N = 68	8 (13%) N = 63	$X^2(1)=7,08$ <u>P = 0,08</u>
in II > 70 jr.	25 (38%) N = 66	18 (28%) N = 65	$X^2(1) = 1,51$ <u>P = 0,23</u>

In de totale leeftijdsgroep en in de categorie t/m 70 jaar lijkt er een aanwijzing te zijn voor meer coronairafwijkingen (anamnestisch) in groep D. Het verschil is statistisch echter niet significant. Geen verschil lijkt aanwezig te zijn als het de leeftijdscategorie boven de 70 jaar betreft.

De prevalentie van ischaemische hartziekten (op anamnese gebaseerd) is weergegeven in figuur 6.9.

Fig. 6.9. Prevalentie van ischaemische hartziekten (op basis van anamnese) in verschillende leeftijdsgroepen.



Tabel 6.43. E.C.G. (vgl. Minnesotacodering) in de totale groep.*

E.C.G.	groep D. N = 137	groep C. N = 127
– ischaemie onwaarschijnlijk _a	83 (60%)	89 (70%)
– ischaemie mogelijk _b	30 (22%)	18 (14%)
– ischaemie zeer waarschijnlijk _c	24 (18%)	20 (16%)
$X^2(2)=3,19; P = 0,20$		

* Ischaemie op het E.C.G. is afwijking b en c in tabel 6.43. samen.

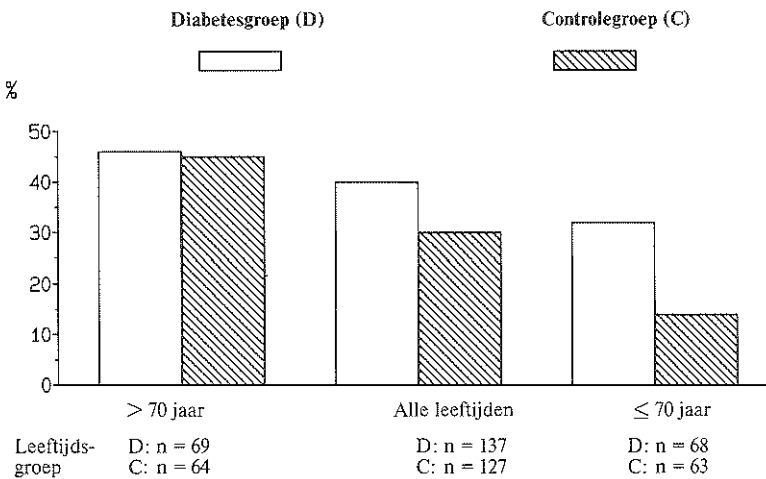
Tabel 6.44. Het E.C.G. in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.)

E.C.G.	D.	C.	P.
– ischaemie op het ECG in _i ≤ 70 jr.	22 (32%) N = 68	9 (14%) N = 63	$X^2(1) = 5,89$ <u>$P = 0,01$</u>
– ischaemie op het ECG in _{ii} > 70 jr.	32 (46%) N = 69	29 (45%) N = 64	$X^2(1) = 0,01$ <u>$P = 0,98$</u>

In de totale leeftijdsgroep en in de categorie boven de 70 jaar is er geen significant verschil tussen groep D. en C. wat betreft de ischaemische afwijkingen op het E.C.G. Het verschil is echter wel significant in de leeftijdscategorie t/m 70 jr.

De prevalentie van ischaemische hartziekten (op E.C.G. gebaseerd) is weergegeven in figuur 6.10.

Fig. 6.10. Prevalentie van ischaemische hartziekten (op basis van ECG) in verschillende leeftijdsgroepen.



Bij de ischaemische hartziekten is ook een uitsplitsing naar geslacht gemaakt.

Tabel 6.45. Verschil in geslacht bij anamnese coronairandoeningen en E.C.G.

Coronairlijden	groep D.		groep C.	
	M (n = 53)	v (n = 84)	m (n = 54)	v (n = 74)
- anamnestic coronairlijden	19 (36%)	23 (27%)	16 (29%)	10 (13%)
	$X^2(1) = 1,22; P = 0,32$		$X^2(1) = 4,95; P = 0,03$	
- E.C.G. coronairlijden	22 (41%)	33 (39%)	17 (32%)	21 (28%)
	$X^2(1) = 0,00; P = 1,00$		$X^2(1) = 0,16; P = 0,80$	

Bij de controlegroep zijn er anamnestic bij de man meer aanwijzingen voor een coronairlijden dan bij de vrouw; op basis van het E.C.G. is dit verschil bij de controlegroep niet aanwezig. Bij de diabetesgroep komen zowel voor man als vrouw anamnestic en op basis van het E.C.G. evenveel aanwijzingen voor ischaemische hartziekten voor.

6.II.A.3. Cerebrovasculair lijden.

Tabel 6.46. Anamnestiche aanwijzingen voor cerebrovasculair lijden (totale groep).

Anamnese	groep D. N = 137	groep C. N = 128
- C.V.A. _a	8	0
- T.I.A. _b	7	4
- ander cerebrovasculair lijden _c	3	4
- geen cerebrovasculair lijden _d	119	120

De Chi-kw.toets is alleen toepasbaar als de categorieën a, b en c gecombineerd worden; $X^2(1) = 2,31$; $P = 0,09$

Anamnestiche zijn er wel aanwijzingen dat cerebrovasculair lijden meer bij de groep D. voorkomt, het verschil is echter in deze onderzoekspopulatie niet significant.

De aanwezigheid van een **hemiparese beeld** bij het onderzoek:

Dit werd gevonden bij 3 personen in groep D., terwijl in groep C. geen der deelnemers een hemibeeld had.

6.II.A.4. Het perifeer arterieel vaatlijden.

Tabel 6.47. Anamnestiche aanwijzingen voor perifeer arterieel vaatlijden (totale groep).

Anamnese	groep D. N = 119	groep C. N = 123
- amputatie door vasculaire oorzaak	1	1
- claudicatio klachten	9	4
- geen klachten van perifeer vaatlijden	109	118

De getallen zijn te klein om een statistisch verantwoorde uitspraak te doen, zeker ook gezien het feit dat in groep D. 18 respondenten en in groep C. 10 respondenten de vraag niet (adequaat) konden beantwoorden (o.a. door het aanwezig zijn van parese en cardiale problemen).

Tabel 6.48. Onderzoek van de vaten (totale leeftijdsgroep).

Vaatonderzoek	groep D. N = 136	groep C. N = 127
- géén verdenking op perifeer vaatlijden (≤ 1 niet palpabele arterie)	65 (48%)	100 (79%)
- verdenking op perifeer vaatlijden (≥ 2 niet palpabele arterieën)	71 (52%)	27 (21%)

$X^2(1) = 25,60$; $P = 0,00$

Tabel 6.49. *Perifere vaatafwijkingen (≥ 2 niet palpabele arterieën) in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).*

Perifere vaatafwijkingen	D.	C.	P.
- ≥ 2 niet palpabele arterieën in in I ≤ 70 jr.	26 (39%) N = 67	5 (8%) N = 63	$X^2(1) = 15,38$ <u>P = 0,00</u>
- ≥ 2 niet palpabele arterieën in in II > 70 jr.	45 (65%) N = 69	22 (34%) N = 64	$X^2(1) = 11,43$ <u>P = 0,00</u>

In de totale groep en de groep uitgesplitst boven en onder de 70 jaar zijn er significant meer perifere vaatafwijkingen in de groep D. ten opzicht van groep C.

6.II.B. De Nefropathie.

6.II.B.I. Anamnestiche aanwijzingen voor nier- en urinewegaandoeningen.

Nierziekte.

Zowel bij groep D. als groep C. werd er slechts éénmaal het bekend zijn van de ziekte vermeld (!). Bij groep D. was dat een eindstadium van diabetes nefropathie en bij groep C. was dat een ernstige vorm van cystenieren.

Urineweginfecties.

Bij de beide groepen werden zeer frequent urineweginfecties in het verleden vermeld; een aanwijzing voor het anamnestiche bestaan van een recente urineweginfectie is slechts sporadisch naar voren gebracht (vijfmaal, in dat geval werd een dipslide gedaan, die ook vijfmaal afwijkend was).

6.II.B.2. Albumine-excretie in de urine (microalbuminurie).

Tabel 6.50. *Albumine-excretie in de totale groep.*

Alb.excr.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	40,2 microgr./min.	$\pm 79,5$ microgr./min.	N = 135
- groep C.	15,8 microgr./min.	$\pm 20,0$ microgr./min.	N = 127
		M.W. toets; <u>P = 0,00</u>	

Tabel 6.51. Prevalentie microalbuminurie (alb. 20-200 microgr./min) ingedeeld naar leeftijd.

Groep D.

leeftijd	microalb. < 20 microgr./min.	microalb. ≥ 20 microgr./min.
- ≤ 40 jaar	1	0
- 41 - 50 jaar	6	3
- 51 - 60 jaar	9	10
- 61 - 70 jaar	21	18
- > 70 jaar	41	26
Totaal	78 (58%)	57 (42%)

Groep C.

leeftijd	microalb. < 20 microgr./min.	microalb. ≥ 20 microgr./min.
- ≤ 40 jaar	2	0
- 41 - 50 jaar	8	1
- 51 - 60 jaar	16	0
- 61 - 70 jaar	27	9
- > 70 jaar	46	18
Totaal	99 (78%)	28 (22%)

De prevalentie van de microalbuminurie is 42% in groep D., terwijl in de controlegroep 22% van de gevallen microalbuminurie heeft. Dit verschil is significant $X^2(1) = 12,16$; $P = 0,00$.

De verdeling van de albumine-excretie waarden is weergegeven in figuur 6.11.

Fig. 6.11.a. De verdeling van de waarden van de microalbumine-excretie diabetesgroep (n = 135)

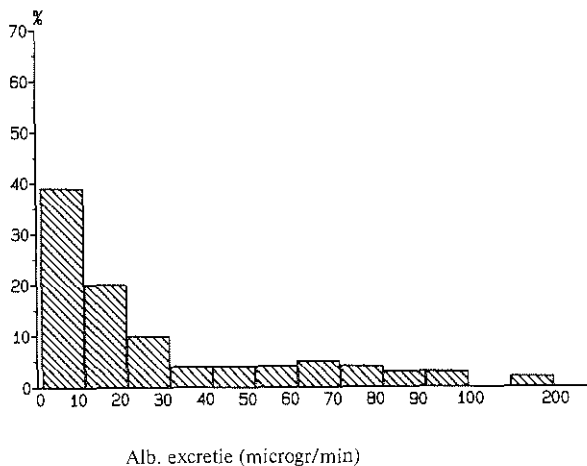
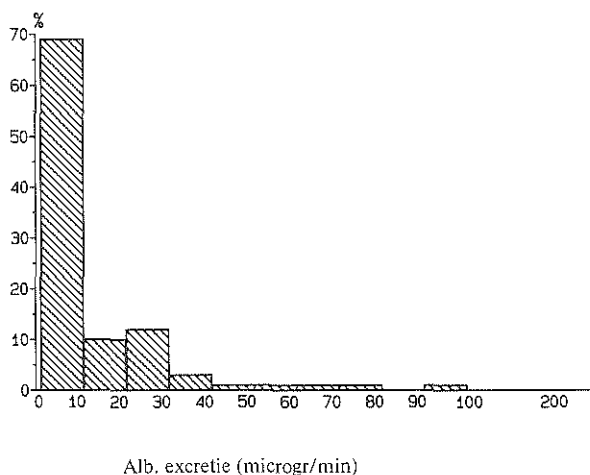


Fig. 6.11.b. De verdeling van de waarden van de microalbumine-excretie controlegroep (n = 127)



Tabel 6.52. De microalbuminurie (albumine-excretie 20-200 microgr./min.) in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

Microalb.	D.	C.	P.
- microalbuminurie in I ≤ 70 jr.	31 (45%) N = 68	10 (10%) N = 63	$X^2(1) = 12,08$ <u>P = 0,00</u>
- microalbuminurie in II > 70 jr.	26 (39%) N = 67	18 (28%) N = 64	$X^2(1) = 1,23$ <u>P = 0,27</u>

Bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar blijkt, dat in groep D. onder de 70 jaar meer microalbuminurie voorkomt ten opzichte van groep C. Het verschil tussen groep D. en C. is echter niet meer aanwezig in de categorie boven de 70 jaar.

Bij de albumine-excretie heeft ook een uitsplitsing naar geslacht plaats gevonden.

Tabel 6.53. Albumine-excretie naar geslacht uitgesplitst.

Alb.excr.	groep D.		groep C.	
	m (N = 52)	v (N = 83)	m (N = 53)	v (N = 74)
- albumine-excretie (microgr./min.)	38,6 $\pm$ 41,0	40,9 $\pm$ 90,8	20,7 $\pm$ 24,3	12,2 $\pm$ 14,1
	<u>*P = 0,26</u>		<u>*P = 0,03</u>	

*P.waarde op basis van M.W.toets

In de controlegroep is er een significant verschil wat de albumine-excretie betreft, tussen mannelijk en vrouwelijk geslacht. Dit verschil is bij de diabetesgroep niet aanwezig.

6.II.B.3. Uitscheiding totaal eiwit (T.E.) in de urine.

Tabel 6.54. Proteïne-uitscheiding in de totale groep.

Proteïne-uitscheiding	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	0,60 gr./24 uur	$\pm 1,58$ gr./24 uur	N = 136
- groep C.	0,22 gr./24 uur	$\pm 0,26$ gr./24 uur	N = 127
M.W.toets; $P = 0,00$			

In groep D. is er in 22 gevallen (16%) sprake van een proteïnurie van ≥ 500 mg./24 uur, terwijl er in 7 gevallen (5%) bij groep C. sprake van is.

Dit verschil is significant. $X^2(1) = 7,82$; $P = 0,01$

Tabel 6.55. De proteïnurie (≥ 500 mg./24 uur) in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en groep C.).

Proteïnurie	D.	C.	P.
- proteïnurie ≥ 500 mg/24 u. in I (≤ 70 jr.)	12 (18%) N = 67	4 (6%) N = 65	$X^2(1) = 3,89$ $P = 0,04$
- proteïnurie ≥ 500 mg/24 u. in II (> 70 jr.)	10 (14%) N = 69	3 (5%) N = 62	$X^2(1) = 3,73$ $P = 0,04$

Ook bij de uitsplitsing onder en boven de 70 jaar is het verschil tussen groep D. en C. significant, als de proteïnurie (≥ 500 mg/24 uur) wordt beschouwd.

De verdeling van de proteïne-uitscheiding in de totale leeftijdsgroep is weergegeven in figuur 6.12.

Fig. 6.12.a. De verdeling van de waarden van de totaal-eiwit-excretie diabetesgroep (n = 136)

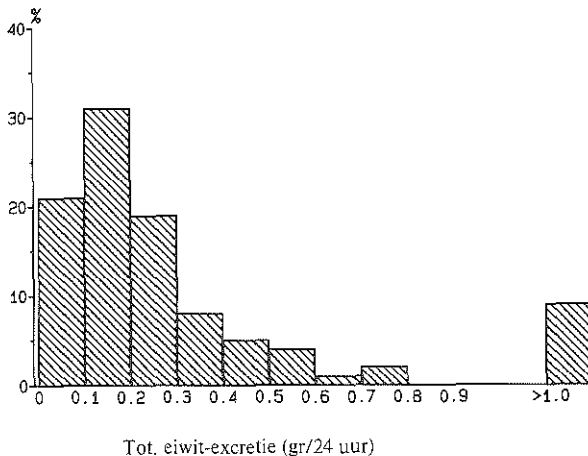
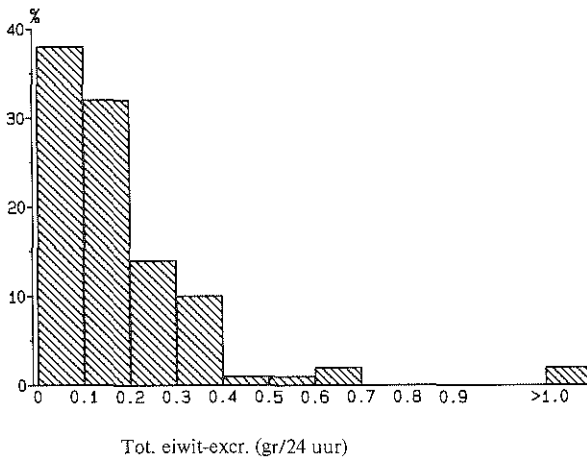


Fig. 6.12.b. De verdeling van de waarden van de totaal-eiwit-excretie
controlegroep (n = 127)



6.II.B.4. De serumkreatininewaarden.

Tabel 6.56. Serumkreatinine in de totale leeftijdsgroep.

Serumkreat.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	91,5 micromol/l.	$\pm 66,9$ micromol/l.	N = 137
- groep C.	92,8 micromol/l.	$\pm 41,2$ micromol/l.	N = 128
M.W.toets; $P = 0,11$			

Tabel 6.57. De serumkreatininewaarden in de leeftijdscategorie
 ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.)

	D.	C.	P.(M.W.toets)
- Serumkreatinine in ≤ 70 jr. (micromol/l.)	$95,4 \pm 91,2$ N = 68	$85,3 \pm 16,1$ N = 63	$P = 0,39$
- Serumkreatinine in > 70 jr. (micromol/l.)	$87,7 \pm 19,9$ N = 69	$100,0 \pm 54,8$ N = 65	$P = 0,13$

Zowel in de totale leeftijdsgroep, als in die onder en boven de 70 jaar is er geen significant verschil in de serumkreatininewaarden.

De verdeling van de serumkreatininewaarden in de totale leeftijdsgroep is weergegeven in figuur 6.13.

Fig. 6.13.a. De verdeling van de serumkreatininewaarden
diabetesgroep (n = 137)

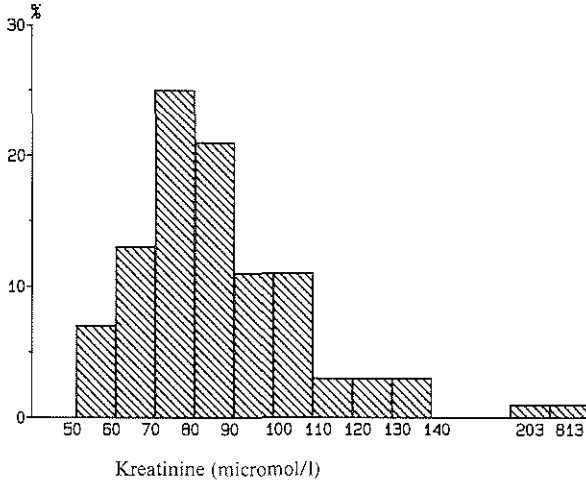
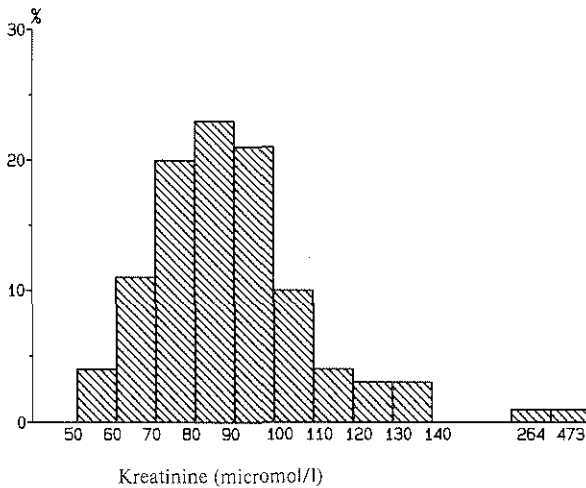


Fig. 6.13.b. De verdeling van de serumkreatininewaarden
controlegroep (n = 128)



6.II.C. De neuropathie inclusief de diabetische voet.

6.II.C.1. De perifere neuropathie.

Tabel 6.58. Anamnestiche aanwijzingen voor perifere neuropathie.

Anamnese	groep D. N = 130	groep C. N = 123
- Anamnestic verdacht voor perifere neuropathie	23 (18%)	2 (2%)
- Anamnestic geen aanwijzing voor perifere neuropathie	107 (82%)	121 (98%)
$X^2(1) = 16,56; P = 0,00$		

Anamnestic zijn er significant meer aanwijzingen voor perifere neuropathie bij groep D.

Tabel 6.59. De temperatuurszin bepaald door middel van thermoesthesiometrie (T.D.T.: Thermal Discrimination Treshold), totale groep.

T.D.T.	Gem.	S.D.	aantal
- groep D.	1,53°C.	$\pm 2,06$	N = 136
- groep C.	1,12°C.	$\pm 1,73$	N = 127
$M.W.toets; P = 0,01$			

Tabel 6.60. De T.D.T. in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

T.D.T.	D.	C.	P.(M.W.toets)
- T.D.T. in I (≤ 70 jr.) (in °C.)	1,12 $\pm$ 1,51 N = 68	0,91 $\pm$ 1,61 N = 63	$P = 0,02$
- T.D.T. in II (> 70 jr.) (in °C)	1,95 $\pm$ 2,45 N = 68	1,32 $\pm$ 1,83 N = 64	$P = 0,28$

In de totale leeftijdsgroep en in de groep onder de 70 jaar is het verschil tussen D. en C. significant wat betreft de T.D.T. waarden.

De temperatuurszin is meer gestoord in de groep D. Dit verschil is niet significant tussen groep D. en C. boven de 70 jaar.

Door de T.D.T. waarden in te delen in drie categorieën (temperatuurszin - normaal, - licht gestoord, - ernstig gestoord) wordt mogelijk het bestaan van perifere neuropathie beter weergegeven.

Tabel 6.61. De stoornis in de temperatuurszin ingedeeld in categorieën (totale leeftijdsgroep).

Temp.zinstoornis	groep D. N = 136	groep C. N = 127
– normaal $0,15^{\circ}\text{C.} < \text{T.D.T.} < 0,50^{\circ}\text{C.}$ ^a	51 (37%)	64 (52%)
– lichte- tot matige stoornis, $0,50^{\circ}\text{C.} < \text{T.D.T.} < 2,50^{\circ}\text{C.}$ ^b	51 (37%)	47 (37%)
– ernstige temp.zinstoornis, $\text{T.D.T.} \geq 2,50^{\circ}\text{C.}$ ^c	34 (26%)	16 (12%)
	$X^2(2) = 8,10; P = 0,02$	

Tabel 6.62. Gestoorde temperatuurszin ($\text{T.D.T.} \geq 0,50^{\circ}\text{C.}$)* in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

* Gestoorde temperatuurszin is afwijking b. en c. gecombineerd uit tabel 6.61..

Temp.zinstoornis	D.	C.	P.
– Stoornis in temp.zin in I (≤ 70 jr.)	40 (59%) N = 68	26 (41%) N = 63	$X^2(1) = 3,36;$ $P = 0,06$
– Stoornis in temp.zin in II (> 70 jr.)	45 (66%) N = 68	37 (58%) N = 64	$X^2(1) = 0,66;$ $P = 0,42$

Als de T.D.T.-waarden worden ingedeeld in categorieën is het verschil tussen D. en C. in de totale leeftijdsgroep significant. In de leeftijdscategorie t/m 70 jaar is het verschil evenwel niet significant, terwijl in de categorie boven de 70 jaar het zeker niet significant is.

Tabel 6.63. Stoornissen in de vibratiezin (totale leeftijdsgroep).

Vibratiezinstoornis	groep D. N = 137	groep C. N = 128
– géén vibratiezinstoornis ^a	64 (47%)	86 (67%)
– lichte- tot matige stoornis in de vibratiezin ^b	51 (37%)	34 (27%)
– vrijwel géén vibratiezin aanwezig ^c	22 (16%)	8 (6%)
	$X^2(2) = 12,87; P = 0,00$	

Tabel 6.64. *Gestoorde vibratiezin* in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).*

* Gestoorde vibratiezin is afwijking b. en c. uit tabel 6.63. gecombineerd.

Vibratiezinstoornis	D.	C.	P.
- gestoorde vibratiezin in I (≤ 70 jr.)	27 (40%) N = 68	6 (10%) N = 63	$X^2(1) = 14,25$; <u>P = 0,00</u>
- gestoorde vibratiezin in II (> 70 jr.)	46 (66%) N = 69	36 (56%) N = 64	$X^2(1) = 1,12$; <u>P = 0,30</u>

In de totale leeftijdsgroep en in de groep t/m 70 jaar is er een significant verschil tussen D. en C. wat betreft stoornissen in de vibratiezin. Dit verschil verdwijnt als D. en C. boven de 70 jaar wordt beschouwd.

Tabel 6.65. *Reflexafwijkingen (totale leeftijdsgroep).*

Reflexafwijking	groep D. N = 136	groep C. N = 128
- geen reflexafwijking a	52 (38%)	96 (75%)
- één reflexafwijking b	19 (14%)	5 (4%)
- $>$ één reflexafwijking c	65 (48%)	27 (21%)
	$X^2(2) = 12,87$; <u>P = 0,00</u>	

Tabel 6.66. *Reflexafwijkingen* in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).*

* Bij de reflexafwijkingen wordt b. en c. uit tabel 6.65 samengevoegd.

Reflexafwijking	D.	C.	P.
- reflexafwijking in I (≤ 70 jr.)	36 (53%) N = 68	9 (14%) N = 63	$X^2(1) = 19,99$; <u>P = 0,00</u>
- reflexafwijking in II (> 70 jr.)	48 (71%) N = 68	23 (35%) N = 65	$X^2(1) = 15,17$; <u>P = 0,00</u>

Bij de reflexafwijkingen is zowel in de totale leeftijdsgroep, als die boven en onder de 70 jaar een significant verschil tussen D. en C. Er zijn veel meer reflexafwijkingen in groep D.

Tussen de bepaling van de thermoesthesiometrie en de bepaling van de vibratiezin is een samenhang berekend.

Tabel 6.67. Correlatie tussen de vibratiezin en de temperatuurszin (bepaald met de thermoesthesiometrie).

Temp.zin stoornis	Vibratiezinstoornis			totaal
	normaal	licht-matig	ernstig	
– normaal 0,15 < TDT < 0,50	34	16	1	51
– matig 0,50 < TDT < 2,50	26	19	6	51
– ernstig TDT ≥ 2,50	4	16	14	34
Totaal	64	51	21	136

Uit de tabel 6.67. blijkt dat er enige correlatie bestaat tussen de vibratiezin- en de T.D.T.-bepaling. De berekende r_s is 0,47 bij een P-waarde 0,00 (Spearman Rank Correlation).

6.II.C.2. De autonome neuropathie.

Anamnese: potentiëstoornissen bij de man.

De antwoorden op de vraag naar potentiëstoornissen zijn dermate onbetrouwbaar, dat van vermelding en bewerking van de resultaten is afgezien.

De I.E. (Inspiratie-Expiratie) test.

Deze test is door een aantal personen, zowel uit groep D. (19 personen) als groep C. (15 personen), niet goed uitgevoerd, onder andere door houdings- en ademhalingsproblemen.

De wel bruikbare resultaten worden als volgt weergegeven.

Tabel 6.68. De I.E. test in de totale leeftijdsgroep.

I.E. test resultaten	groep D. N = 118	groep C. N = 113
– ≥ 15 slagen/min. (normaal)	35 (30%)	66 (58%)
– 11 - 14 slagen/min. (borderline)	33 (28%)	23 (20%)
– ≤ 10 slagen/min. (abnormaal, mogelijk autonome neuropathie)	50 (41%)	24 (22%)

$$X^2(2) = 20,34; P = 0,00$$

Tabel 6.69. Stoornissen in de I.E. test* in de categorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

* Stoornissen in de I.E. test is: ≤ 10 slagen/min. (zie tabel 6.68.).

Stoornissen in de I.E. test	D.	C.	P.
- abnormale I.E. test in I (≤ 70 jr.)	17 (26%) N = 63	8 (12%) N = 62	$X^2(1) = 16,48$; <u>P = 0,00</u>
- abnormale I.E. test in II (> 70 jr.)	33 (60%) N = 55	16 (31%) N = 51	$X^2(1) = 7,61$; <u>P = 0,01</u>

In de totale leeftijdsgroep en in die groep onder en boven de 70 jaar is er een significant verschil tussen groep D. en C. wat betreft de uitslagen van de I.E. test. In alle gevallen zijn er meer stoornissen in groep D.

De Bloeddrukrespons bij opstaan.

Tabel 6.70. De bloeddrukrespons bij opstaan (totale groep).

RR. verschil bij opstaan	groep D. N = 136	groep C. N = 128
- RR.verschil ≤ 10 mm.Hg. (normaal)	79 (58%)	87 (69%)
- RR.verschil 11 - 29 mm.Hg. (borderline)	38 (28%)	30 (23%)
- RR.verschil ≥ 30 mm.Hg. (abnormaal, mogelijk autonome neuropathie)	19 (14%)	11 (9%)
$X^2(2) = 3,22$; <u>P = 0,20</u>		

Tabel 6.71. Stoornissen in de bloeddrukrespons* bij opstaan in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D. en C.).

* Gestoorte bloeddrukrespons is: RR.verschil ≥ 30 mm. Hg. (zie tabel 6.70.).

Stoornissen bloeddrukrespons	D.	C.	P.
- gestoorde bloeddrukrespons in I (≤ 70 jr.)	8 (12%) N = 68	2 (3%) N = 63	$X^2(2) = 10,38$; <u>P = 0,01</u>
- gestoorde bloeddrukrespons in II (> 70 jr.)	11 (16%) N = 68	9 (14%) N = 65	$X^2(1) = 0,02$; <u>P = 0,89</u>

De gestoorde bloeddrukrespons bij opstaan is alleen in de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar significant meer aanwezig bij groep D. ten opzichte van groep C. In de totale leeftijdsgroep en in die boven 70 jaar is dit verschil niet aanwezig.

6.II.C.3. De diabetische voetafwijkingen.

Tabel 6.72. De diabetische voetafwijkingen in de totale leeftijdsgroep.

Diabetische voet	groep D. N = 137	groep C. N = 127
– geen afwijkingen (gr.0)	92 (67%)	116 (91%)
– lichte, merendeels autonome neuropatische afwijkingen zoals: lokale roodheid of bleekheid, versterkte venentekening, droge huid, atrofie van de huid, eeltvorming, licht oedeem (gr.1)	39 (28%)	9 (7%)
– matige tot ernstige voetafwijkingen zoals: blaar, ulcus, lokale ontsteking (gr.2)	5 (4%)	1 (1%)
– ernstige voetafwijkingen zoals: arthropathie, uitgebreide ontsteking, gangreen (gr.3)	0 (0%)	0 (0%)
– amputatie (gr.4)	1 (1%)	1 (1%)

$$X^2(3) = 19,94; \underline{P = 0,00^*}$$

* in verband met de geringe aantallen is graad 2, 3 en 4 gecombineerd.

Van de 6 ernstige diabetische voetafwijkingen in de diabetesgroep kwamen 2 gevallen bij groep D_I (≤ 70 jr.) voor en 4 gevallen bij groep D_{II} (> 70 jr.).

6.II.D. De retinopathie en maculopathie.

6.II.D.1. Anamnestiche aanwijzingen voor diabetische retinopathie.

Het blijkt dat 14% van de diabetesgroep op de hoogte is van het bestaan van retinopathie.

6.II.D.2. Visusbepalingen (met correctie).

Tabel 6.73. De visus in de totale leeftijdsgroep

V.O.D.	Gem.	S.D.	aantal
– groep D.	0,68 D	± 0,31 D	N = 129
– groep C.	0,74 D	± 0,30 D	N = 128
$F(1)(255) = 2,58; \underline{P = 0,11}$			
V.O.S.	Gem.	S.D.	aantal
– groep D.	0,71 D	± 0.30 D	N = 132
– groep C.	0,74 D	± 0,31 D	N = 128
$F(1)(258) = 0,63; \underline{P = 0,43}$			

Wat betreft de visus is er voor beide ogen geen significant verschil tussen groep D. en C.

6.II.D.3. De fundusafwijkingen.

Zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd vermeld is de beoordeling van de fundusfoto's door de oogarts in principe maatgevend voor de definitieve klassificatie, tenzij een recent bekend fluorescentie-angiogram (F.A.G.) een andere beoordeling laat zien. Alvorens de resultaten van de foto's (retinopathie en maculopathie) worden vermeld, eerst nog enkele gegevens betreffende de kwaliteit en vergelijkbaarheid van de opnames.

Het aantal fundusfoto's.

In totaal zijn bij 258 personen uit groep D. en C. fundusfoto's vervaardigd. Dit betrof steeds paren, dus van het linker en rechter oog.

Bij zeven personen zijn geen foto's vervaardigd, omdat al bij ophthalmoscopie een (zeer) ernstig cataract werd gezien, waardoor de fundus niet à vue te krijgen was.

De 258 paren foto's zijn door de oogarts (J.H.W. Keur) beoordeeld op kwaliteit. Hierbij werd op enigszins subjectieve gronden een indeling gemaakt, waarbij vooral het kunnen onderscheiden van details van de vaten het criterium vormde. In tabel 6.74 wordt de kwaliteit weergegeven.

Tabel 6.74. Kwaliteit van de fundusfoto's (N = 258 paar)

- 63% goede tot uitstekende kwaliteit (N = 163 paar)
- 33% matige kwaliteit (N = 84 paar)
- 4% totaal onbruikbaar (N = 11 paar)

Voor beoordeling geschikt bleken uiteindelijk te zijn:

128 paar van de diabetesgroep

119 paar van de controlegroep

Vergelijking van de fundusfoto's (in groep D.) met ophthalmoscopie.

Bij 10 (= 8%) van de 128 paren foto's O.D.S. in groep D. was de beoordeling verschillend ten opzichte van de klassificatie aan de hand van de ophthalmoscopie. Bij 8 van deze 10 gevallen gaf de foto wel een retinopathie aan, terwijl dit bij de ophthalmoscopie niet werd gezien. In 2 gevallen zou ophthalmoscopie wel een afwijking te zien geven, die op de foto's niet waarneembaar was.

Dit wordt weergegeven in een kruistabel.

Tabel 6.75. *Vergelijking van de fundusfoto's in groep D. met de ophthalmoscopie.*

* diabetische retinopathie = D.R.P.

Ophthalmoscopie	Fundusfoto		totaal
	normaal (geen D.R.P.*)	afwijkend (D.R.P.*)	
- normaal (geen DRP)	79	8	87
- afwijkend (DRP)	2	39	41
totaal	81	47	128

Vergelijking van de fundusfoto's (in groep D.) met al bekende klassificatie, eventueel op basis van F.A.G.

In 55 gevallen (= 43%) van groep D. kon een recente beschrijving door een oogarts of een F.A.G. worden achterhaald.

In 47 gevallen (= 86%) was er een overeenkomst met de klassificatie op grond van de voor dit onderzoek gemaakte fundusfoto. In 8 gevallen was hier geen sprake van. Van deze 8 gevallen werd bij 5 op grond van de polaroidfoto besloten tot retinopathie, terwijl dit niet beschreven werd in het verslag van de oogartsen (eventueel op basis van F.A.G.). In de overige 3 gevallen (alle op basis van F.A.G.!) werd geen retinopathie op de polaroidfoto gezien, terwijl dit op basis van het F.A.G. wel aanwezig was.

Dit wordt weergegeven in een kruistabel.

Tabel 6.76. *Vergelijking van de fundusfoto's met recente beschrijving door een oogarts (eventueel F.A.G.).*

Recente beschrijving door oogarts (evt. F.A.G.)	Fundusfoto		totaal
	normaal (geen DRP)	afwijkend (DRP)	
- normaal (geen DRP)	30	5	35
- afwijkend (DRP)	3	17	20
totaal	33	22	55

Variaties tussen waarnemers bij de beoordeling van de fundusfoto.

De fundusfoto's zijn vóór de beoordeling door de oogarts, ook geklassificeerd door onderzoeker (S.V.).

Ook dit kan worden weergegeven in een kruistabel, waarbij een kappawaarde wordt berekend als maat van variatie tussen de beoordeling van de twee waarnemers.

Tabel 6.77. Variaties tussen de waarnemers bij de beoordeling van de fundusfoto's.

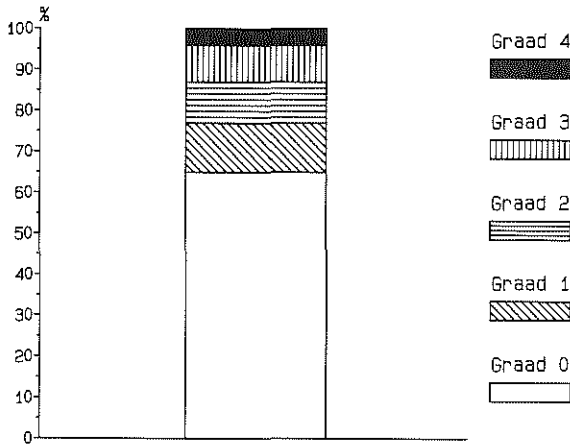
Onderzoeker S.V.	Onderzoeker H.K.		
	normaal (geen DRP)	afwijkend (DRP)	totaal
– normaal (geen DRP)	75	5	80
– afwijkend (DRP)	3	45	48
totaal	78	50	128

De berekende Kappa-waarde bedraagt: 0,87

Tabel 6.78. De prevalentie van de retinopathie, gebaseerd op de fundusfoto's (totale groep).

Graad retinopathie	groep D. O.D. (N = 128)	groep D. O.S. (N = 128)	groep C. O.D. (N = 119)	groep C. O.S. (N = 119)
– Graad 0; · geen afwijkingen.	81 gemiddeld O.D.S. 65%	83	115	114
– Graad 1; · enkele microaneurysmata en/of enkele bloedinkjes	17 gemiddeld O.D.S. 12%	15	2	3
– Graad 2; · meerdere micro-aneurysmata en/of · forse bloedingen en/of · verwijde vaten en/of · harde exsudaten	14 gemiddeld O.D.S. 10%	13	2	1
– Graad 3; · misvormingen venen en/of · zachte exsudaten en/of · grote vlamvormige bloedingen en/of · gebieden van vaatafsluiting	11 gemiddeld O.D.S. 9%	11	0	1
– Graad 4; · intra-/preretinale vaatnieuwvorming en/of · nieuwe vaten op de papil en/of · glasvochtbloeding en/of · tractie ablatio	5 gemiddeld O.D.S. 4%	6	0	0

Fig. 6.14. De verschillende graden retinopathie.
diabetesgroep (n = 128)



Tabel 6.79. De prevalentie van de maculopathie, gebaseerd op de fundusfoto's (totale groep).

Graad maculopathie	groep D. O.D. (N = 128)	groep D. O.S. (N = 128)	groep C. O.D. (N = 119)	groep C. O.S. (N = 119)
- Graad 0; · geen afwijkingen.	111	109	119	119
	gemiddeld O.D.S. 86%			
- Graad 1; · maculopathie d.w.z. · oedeem en/of · bloedingen om macula en/of · harde exsudaten e.v.t. als circinata om macula	17	19	0	0
	gemiddeld O.D.S. 14%			

Tabel 6.80. De retinopathie in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (alleen groep D.).

Retinopathie	groep D _I (≤ 70 jr.)		groep D _{II} (> 70 jr.)	
	O.D. (N = 67)	O.S. (N = 68)	O.D. (N = 61)	O.S. (N = 60)
- Graad 0:	41	42	40	41
	gem. O.D.S. 61%		gem. O.D.S. 66%	
- Graad 1:	10	7	7	8
	gem. O.D.S. 12%		gem. O.D.S. 12%	
- Graad 2:	6	8	8	5
	gem. O.D.S. 11%		gem. O.D.S. 11%	
- Graad 3:	6	7	5	4
	gem. O.D.S. 10%		gem. O.D.S. 8%	
- Graad 4:	4	4	1	2
	gem. O.D.S. 6%		gem. O.D.S. 3%	

O.D. D_I vs. D_{II}: $X^2(3) = 1,51$; $P = 0,60$
O.S. D_I vs. D_{II}: $X^2(3) = 1,81$; $P = 0,57$

De retinopathie komt iets meer voor in de leeftijdscategorie onder de 70 jaar. Het verschil tussen de leeftijdsgroep onder en boven de 70 jaar in de verdeling van de graden retinopathie is echter niet significant.

Tabel 6.81. De maculopathie in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (groep D.).

Maculopathie	D _I (≤ 70 jr.)		D _{II} (> 70 jr.)	
	O.D. (N = 67)	O.S. (N = 68)	O.D. (N = 61)	O.S. (N = 60)
- Graad 0:	57 gem. O.D.S. 84%	56	54 gem. O.D.S. 88%	53
- Graad 1:	10 gem. O.D.S. 16%	12	7 gem. O.D.S. 12%	7

O.D. D_I vs. D_{II}: $X^2(1) = 0,33$; $P = 0,55$
O.D. D_I vs. D_{II}: $X^2(1) = 0,82$; $P = 0,32$

Ook maculopathie komt iets meer voor in de leeftijdscategorie onder de 70 jaar. Het verschil tussen de leeftijdsgroep onder en boven de 70 jaar is echter niet significant.

De prevalentie van de retinopathie is dus 35% in de totale leeftijdsgroep en 39% in de groep t/m 70 jaar, respectievelijk 34% in de groep boven de 70 jaar.

De prevalentie van de maculopathie is 15% in de totale leeftijdsgroep en 16% in de groep t/m 70 jaar respectievelijk 12% in de groep boven de 70 jaar.

In de meeste gevallen komen maculopathie en (perifere) retinopathie tesamen voor.

De prevalentie van de verschillende graden retinopathie in de totale leeftijdsgroep is weergegeven in figuur 6.14.

De retinopathie is ook gecorreleerd aan de duur van de diabetes. Dit is weergegeven in de volgende tabellen.

Tabel 6.82. Retinopathie (graad 1 t/m 4) gerelateerd aan de bekende duur van de diabetes (groep D.; N = 126).

Duur D.M.	retinopathie O.D.	retinopathie O.S.	totaal (beoordeelde paar fundi ODS)
- < 2 jr.	3	5	14
- 2 - 5 jr.	14	12	54
- 5 - 10 jr.	7	7	28
- > 10 jr.	23	21	30
totaal	47	45	126

Tabel 6.83. Retinopathie (graad 1 t/m 4), gerelateerd aan de bekende duur van de diabetes in de leeftijdscategorie ≤ 70 jr. en > 70 jr. (D_I resp. D_{II}).

Duur D.M.	retinopathie O.D.		retinopathie O.S.		totaal (beoordeelde paar fundi ODS)	
	D_I	D_{II}	D_I	D_{II}	D_I	D_{II}
- < 2 jr.	1	2	2	3	8	6
- 2 - 5 jr.	8	6	6	6	25	29
- 5 - 10 jr.	5	5	2	2	18	10
- > 10 jr.	12	13	11	8	16	14
totaal	26	26	21	19	67	59

Uit de tabellen 6.82 en 6.83. blijkt een zekere samenhang tussen de duur van de diabetes en het voorkomen van retinopathie. Duidelijk is echter in feite alleen de veel hogere prevalentie bij een duur van D.M. boven de 10 jaar.

Tot 10 jaar is de prevalentie van retinopathie in de subgroepen (< 2, 2 - 5, 5 - 10 jr. duur D.M.) in dezelfde orde van grootte 20% - 30%. Boven de 10 jaar: 60% - 70%.

Deze waarneming is zowel geldig voor de totale leeftijdsgroep als die onder en boven de 70 jaar.

De berekende correlatie (Spearman Rank Correlation) tussen de duur van D.M. en retinopathie is voor O.D. $r_s: 0,44$ ($P = 0,001$) en voor O.S. $r_s: 0,56$; ($P = 0,001$).

Hoofdstuk 7.

Beschouwing van de resultaten.

7.1. Inleiding.

Voordat de resultaten worden bediscussieerd, is het voor een goed inzicht in de waarde van deze gegevens noodzakelijk een viertal punten aan de orde te stellen, namelijk de opzet, de generaliseerbaarheid, de bias en de vergelijkbare studies.

– Opzet.

Het is goed zich te realiseren dat het onderzoek de resultaten weergeeft, zoals deze eruit zagen op het moment (de korte periode van vier maanden), dat het onderzoek werd uitgevoerd. Het is geen prospectieve studie, waardoor er onder andere geen inzicht is in de diabetespatiënten die vroeg, dat wil zeggen kort na het bekend worden van de diagnose D.M., zijn overleden ten gevolge van de complicaties. Doordat de "vroeg-overledenen" mogelijk worden gemist kan het erop lijken dat de aandoening D.M. type II een relatief mild beloop heeft op oudere leeftijd en de levensverwachting niet aanzienlijk bekort.

– Generaliseerbaarheid. (externe validiteit)

De tweede opmerking betreft de toelaatbaarheid om de resultaten te generaliseren naar de totale diabetespopulatie (type II) in Nederland, wat betreft behandeling, controle, metabole instelling en late complicaties.

De eerste vraagstelling van dit onderzoek was de behandeling, controle en metabole instelling na te gaan in een representatieve D.M. II-populatie. De resultaten hiervan zijn zeker niet zonder meer te generaliseren, maar sterk afhankelijk van de wijze waarop behandeling, controle en glucoseregeling in de praktijken in Heerde plaatsvond.

De tweede vraagstelling, de prevalentie van late complicaties, levert resultaten op die te generaliseren zijn, mits de onderzochte groep representatief is. Dit laatste betekent dat de bevolkingsopbouw van Heerde naar leeftijd en geslacht redelijk overeen moet komen met de Nederlandse bevolking en dat de onderzochte groep diabetespatiënten (type II), naar leeftijd en geslacht overeenstemt met de gegevens die in ander Nederlands onderzoek gevonden zijn. De resultaten van de late complicaties zijn ook dan nog niet zonder meer te generaliseren als de metabole instelling van de onderzoekspopulatie sterk afwijkt van de gegevens die elders gevonden zijn. Immers er bestaat een relatie tussen metabole instelling en het voorkomen van late complicaties.

Voornoemde aspecten zullen in paragraaf 7.2. en 7.3. uitvoerig belicht worden.

– **Bias. (interne validiteit)**

Drie vormen van bias, een begrip dat in het Nederlands het best kan worden omschreven met vertekening, kunnen een rol spelen bij het uitgevoerde onderzoek. De interne validiteit van het onderzoek is afhankelijk van de mate waarin dit ook werkelijk het geval is geweest.

De drie vormen zijn:

– *De selectie-bias.* Hiermee wordt bedoeld dat mogelijk bij het samenstellen van de patiënten- en de controlegroep een zodanige selectie heeft plaatsgevonden, dat de patiënten- en controlegroep niet goed vergelijkbaar zijn.

Bij de patiëntengroep heeft de selectie plaatsgevonden door op een lijst met codenummers op willekeurige wijze een nummer (staand voor een deelnemer) aan te strepen. Hierdoor werd voorkomen dat bepaalde patiënten (bijvoorbeeld die met het dikste medisch dossier) een verhoogde kans hadden om geselecteerd te worden.

Bij de controlegroep is de selectie verricht door de 4 praktijkassistentes, die nauwkeurig geïnstrueerd waren selectie naar verzekeringsvorm, dikte medisch dossier en dergelijke te vermijden. Bovendien dient men zich te realiseren dat een patiëntenbestand van een huisarts in principe grotendeels gezonde personen omvat, dit in tegenstelling tot een bestand van een ziekenhuispolikliniek. Alle inwoners van Heerde zijn in het patiëntenbestand van de huisarts opgenomen.

Toch heeft er bij de patiëntengroep wel een onvermijdelijke vorm van selectie-bias plaatsgevonden doordat in de onderzoeksgroep alleen degenen die in leven waren zijn betrokken (het zogenaamde "survival-cohort").

Gezien de opzet van dit onderzoek was er geen inzicht in het aantal patiënten, dat mogelijk reeds eerder mede door de aandoening D.M. was overleden. Hiermee dient dan ook bij de interpretatie van de resultaten, zeker bij vergelijking onder en boven de 70 jaar, rekening te worden gehouden.

– *De informatie-bias.* Deze bias berust bij dit onderzoek op het feit dat het de onderzoeker bekend was wie diabetespatiënt was en wie niet. Dit is een onvermijdelijke factor die echter wel de resultaten kan beïnvloeden. Onderzoeker is zich hiervan terdege bewust geweest.

De invloed van een mogelijke informatie-bias kan hebben gespeeld bij anamnese en bevindingen van het lichamelijk onderzoek (palpatie vaten, reflexen en dergelijke). Doordat onderzoeker zich deze bias bewust was is het effect waarschijnlijk beperkt.

De informatie-bias heeft niet gespeeld bij de laboratoriumuitslagen, de beoordeling van E.C.G. en I.E. test.

Evenmin is dit het geval geweest bij de klassificatie van de fundusbeelden.

In paragraaf 5.B.IV.3. is reeds vermeld dat de fundusfoto's "blind" zijn beoordeeld door een oogarts, die niet op de hoogte was van naam en het wel of niet behoren tot de diabetesgroep.

– *De "confounding-bias".* Onder deze moeilijk vertaalbare term wordt verstaan: de mogelijke veranderingen die resultaten ondergaan door het effect van verstoringe variabelen. In paragraaf 7.2. wordt gesteld dat de diabetes- en de controlegroep goed vergelijkbaar zijn. Bij beschouwing van de tabellen 5.4, 6.1. en 6.3. is er weliswaar geen significant verschil tussen de diabetes- en de controlegroep, maar de opbouw vertoont in beide groepen wel degelijk een iets andere samenstelling.

Omdat leeftijd en mogelijk ook sociaal-economische status enige relatie hebben met de metabole instelling en eventuele complicaties, kan door bovengenoemd verschil een verstorende variabele meespelen.

Apart bij de interne validiteit van het onderzoek moet nog het probleem van degenen die niet konden of wilden deelnemen (zie paragraaf 5.A.6.) worden vermeld. In beide groepen bleken 11 geselecteerde personen te zijn die niet meededen.

In de diabetesgroep bleek bij degenen die niet meededen, zeker driemaal een retinopathie bekend te zijn, tweemaal een neuropathie en tweemaal een infarct.

In de controlegroep bleek niemand van degenen die niet meededen een relevante complicatie te hebben. Het betrekkelijk geringe aantal personen dat niet meedeed lijkt het onderzoek weinig beïnvloed te hebben. De cijfers voor de prevalenties van late complicaties zouden bij wel deelname van de 11 personen eerder iets hoger hebben gelegen in de diabetesgroep.

– **Vergelijkbare studies.**

– *Nathan et al.* ⁵.

In dit Amerikaans onderzoek uit 1986 is een groep patiënten met D.M. type II onderzocht (n = 250) en een controlegroep (n = 50).

De leeftijd varieerde van 55 t/m 74 jaar. Het onderzoek omvatte naast een uitgebreide anamnese, bepaling van bloeddruk en Queteletindex ook funduscopie, onderzoek van vibratiezin, I.E. test en laboratoriumbepalingen van HbA1c, nuchter glucose, cholesterol en triglyceriden.

De onderzochte diabetespopulatie én de overigens kleine controlegroep was afkomstig uit polikliniekbezoekers, wat tot mogelijke selectie kan hebben geleid. Het onderscheid tussen D.M. type I en II werd alleen bepaald door het voorkomen van ketonurie in het verleden. Nadrukkelijk zijn wel insulinegebruikende type II patiënten in het onderzoek betrokken.

Geen onderzoek heeft plaatsgevonden van de perifere vaten, evenmin is een E.C.G. gemaakt of een microalbuminurie-bepaling verricht.

Door het opnemen in dit onderzoek van een controlegroep en het betrekken van ook de insulinegebruikende type II patiënten in de studie, vertoont dit onderzoek de meeste overeenkomst met ons onderzoek.

– *Fujimoto et al.* ¹¹.

In dit onderzoek uit 1987 onder Amerikanen van Japanse afkomst (tweede generatie) zijn drie groepen onderzocht: één groep (n = 78) met D.M. type II (ook degenen die insuline gebruikten), één groep (N = 72) met I.G.T. en één groep (n = 79) met ongestoorde glucosetolerantie.

Het onderzoek omvatte naast anamnese, bloeddruk, E.C.G., funduscopie ook onderzoek van de bloedvaten met Dopplertechniek en neuropathie-onderzoek met meting van de geleidingssnelheden en I.E. test. Laboratoriumonderzoek omvatte hier de bepaling van nuchter glucose, kreatinineklaring en proteinurie. Door de keuze van de populatie, Amerikanen van Japanse afkomst, is de vergelijkbaarheid met ons onderzoek onzeker.

– *Reenders et al.* ^{294, 295}.

Dit onderzoek, gepubliceerd in 1988, beschrijft retrospectief diagnostiek, controle, behandeling en het voorkomen van late complicaties in een Nederlandse huisartsengroepspraktijk.

Gekeken werd naar de wijze van controle en behandeling bij type I en II patiënten (n = 81) in de jaren 1975 tot 1985. Voor zover deze bekend was, wordt ook een Queteletindex en een niet-nuchtere glucose vermeld. Wat betreft de late complicaties stelt de auteur vast, dat een opsporing achteraf op grond van de huisartskaarten niet goed mogelijk is. Wel levert het onderzoek goede gegevens op ten aanzien van hypoglycaemische ontregelingen in de periode van tien jaar.

De auteur heeft echter zowel type I als type II patiënten in zijn studie opgenomen en daarbij vaak geen onderscheid gemaakt bij het vermelden van de resultaten. De methodologie (retrospectief onderzoek) is daarnaast ook verschillend.

– *Rutten et al.* ⁴.

Dit onderzoek, gepubliceerd in 1988, is verricht in 8 huisartspraktijken. Het omvatte bekende patiënten met type II D.M. in de leeftijd van 40 tot 75 jaar, die systematisch onderzocht zijn. Naast anamnese, Queteletindex, bloeddruk, reflexen, voetonderzoek en funduscopie is in het onderzoek een bepaling van het HbA1c opgenomen. Er is geen onderzoek gedaan naar nefropathie. Niet opgenomen zijn de patiënten met type II D.M. die insuline gebruikten.

Van belang is deze studie omdat het gegevens vanuit de Nederlandse huisartspraktijk weergeeft en de opzet in zekere mate met de onze overeenkomt.

– v. *Weel et al.* ^{1,2}.

Dit onderzoek is verricht in één huisartspraktijk (1981,1983) met 57 bekende patiënten die type II D.M. hadden.

Ook hier zijn de gegevens van de insulinegebruikende type II patiënten buiten beschouwing gelaten. Evenmin is er echt sprake van een systematische screening op late complicaties.

– *Crebolder et al.* ³.

Dit onderzoek uit 1986 heeft meer als doelstelling gehad een indruk te geven over de effectiviteit van de therapie en controle in de huisartspraktijk.

Het betreft 126 type II patiënten uit een gezondheidscentrum. Naast vragen over de controle is het HbA1c, de nuchtere glucose en de Queteletindex bepaald. Het geeft resultaten uit een qua diabeteszorg goed geleid gezondheidscentrum en is daarom vooral van belang voor de beschouwing.

– *Jonker et al.* ³⁴⁰.

In een publikatie uit 1988 wordt de werkwijze van het Diabetes Centrum Rotterdam beschreven.

Beoogd werd de kwaliteit van de diabetescontrole in de huisartspraktijk vast te leggen en na te gaan wat het effect was van een uniforme behandelingsstrategie met kosten-/batenanalyse. Ook de prevalentie van de late complicaties werd onderzocht.

Er waren 656 patiënten met D.M. type II in het onderzoek betrokken, waarvan de interventieresultaten bij overschakelen naar insuline, in een proefperiode zijn vastgelegd. De groep is niet geheel representatief voor de totale D.M. type II-populatie, omdat de patiënten die reeds onder specialistische controle waren, merendeels niet zijn opgenomen in de studie. Met name ten aanzien van de prevalentie van de late complicaties zijn de cijfers daarom niet goed vergelijkbaar. Wel zijn de resultaten van betekenis, omdat in de publikatie is aangegeven hoeveel procent van de patiënten met D.M. type II mogelijk insuline-overschakeling nodig heeft.

Voor de vergelijkbaarheid van voornoemde onderzoeken en andere in de tekst aangehaalde studies is een aantal punten van belang:

- De al genoemde gewoonte om insulinegebruikende patiënten die toch D.M. type II hebben, uit te sluiten. ^{1,2,4.}
- De onzekerheid of alle diabetespatiënten wel echt diabetes hebben. Zoals ook in ons onderzoek gevonden wordt, blijken in het verleden aangelegde criteria om de diagnose diabetes mellitus te stellen soms erg dubieus. ^{2.}
- Het niet goed bekend zijn wat de kenmerken zijn van de groep, die wel gekozen is voor het onderzoek, maar niet kan of wil meedoen. In veel onderzoek wordt niets vermeld over deze groep. ^{5,11,340.}
- De betrouwbaarheid van de diagnostiek is soms onzeker, onder andere bij het vaststellen van funduspathologie. ^{232,233,295.}
- Er wordt ongewild selectie in de populatie toegepast, zoals Nathan et al. deed door de "gezonde" controlepopulatie uit polikliniekbezoekers samen te stellen. ^{5.}

7.2. Basisgegevens van de beide onderzochte groepen.

- Representativiteit van de diabetesgroep.

In hoofdstuk 5 "Patiënten en methoden" is al beschreven dat de bevolking van Heerde naar leeftijds- en geslachtsopbouw overeenstemt met de totale Nederlandse bevolking. ^{253,296.}

Ook de prevalentie van D.M. type II (1,6%) en type I (0,3%) in de populatie te Heerde komt overeen met gegevens uit Nederland (en ook het buitenland, zie hoofdstuk 2.3.b.). Mede naar aanleiding van dit onderzoek zijn ook de patiëntenbestanden in het dorp Wapenveld, dat deel uitmaakt van dezelfde gemeente Heerde, nagekeken op het voorkomen van type I en type II D.M. In Wapenveld was de prevalentie van bekende type II D.M. 1,8% en de prevalentie van type I 0,4%. ^{257.}

Ditzelfde vond ook plaats in IJsselmuiden (Overijssel); de prevalentie van type II D.M. was daar 1,8% en van type I 0,2%. ^{258.}

In het geval van Wapenveld en IJsselmuiden waren de eventueel ten onrechte als diabetespatiënt geregistreerde personen nog in de prevalentiecijfers van D.M. type II opgenomen.

Uit tabel 5.2. in hoofdstuk 5 blijkt dat er in Heerde 33 patiënten zijn met type I D.M. In de totale diabetes type II populatie ($n = 183$) zijn er 36 patiënten die insuline gebruiken. De verhouding van het insulinegebruik in de onderzochte diabetespopulatie voor type I ten opzichte van type II patiënten is ongeveer 1 : 1. Dit is conform de gegevens uit andere Nederlandse praktijken en ondersteunt mede de representativiteit van de diabetesgroep.^{1,257,294.}

Ook de opbouw naar leeftijd en geslacht (50% boven de 70 jaar en 61% vrouwen) stemt overeen met de cijfers uit de literatuur. Zo vond v. Weel in zijn onderzoek dat 51% van de diabetespatiënten van het type II in zijn huisartspraktijk ouder dan 65 jaar was.^{1.} Reenders kwam op een percentage van 64% boven de 65 jaar, maar rekende ook de type I patiënten mee.^{294.} In een Duits onderzoek bleek 44% van de diabetes type II patiënten ouder dan 70 jaar te zijn.^{297.} Rutten constateerde in zijn studie dat 62% van de D.M. type II patiënten vrouw was en 38% man; dit komt overeen met onze verdeling.^{4.} Ook Jonker had in zijn onderzoek 64% vrouwen en 36% mannen.^{340.} Het hogere percentage vrouwen in ons onderzoek wordt niet alleen verklaard door het meer voorkomen van het vrouwelijk geslacht op oudere leeftijd. Immers ook al in de "jongere" leeftijdsgroep zijn er meer vrouwelijke diabeten. (tabel 5.1.)

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat de diabetesgroep in zeer redelijke mate representatief is, gezien de populatie waaruit zij afkomstig is en het feit dat de opbouw naar leeftijd en geslacht goed overeenkomt met andere Nederlandse gegevens.

- Vergelijkbaarheid van de diabetes- en de controlegroep.

Uit de basisgegevens blijkt verder dat de diabetes- en de controlegroep dezelfde leeftijds- en geslachtsopbouw hebben. Wat betreft de sociaal-economische status is er géén significant verschil, doch er is enige tendens waarneembaar dat de lagere sociaal-economische klassen enigszins sterker vertegenwoordigd zijn in de diabetesgroep. Dit stemt overeen met een ook elders geconstateerd feit dat D.M. type II meer zou voorkomen bij de lagere sociale klassen.^{298.}

In datzelfde onderzoek wordt overigens ook geconstateerd, dat het HbA1c en mogelijk ook de gezondheidstoestand van de diabetespatiënt samenhangt met deze sociale status.

Uit de tabel 6.4. blijkt dat er geen verschil is in rook- en drinkgewoonten van de diabetes- en de controlegroep.

Roken is, zoals bekend, een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Bij het vormen van de controlegroep was dit uiteraard niet als "matchingsfactor" in het protocol opgenomen, maar moest wel worden meegenomen om verschil in complicaties te corrigeren. Overigens blijkt de factor roken even sterk aanwezig te zijn in de diabetes- en controlegroep.

Arbitrair is voor het roken de grens getrokken bij ≥ 10 sigaretten per dag of een equivalent daarvan. Boven dit aantal stijgt het risico op hart- en vaatziekten sterk, al is de rol van roken onder deze grens niet te verwaarlozen.^{121.} Het grootste deel in de diabetes- en controlegroep van degenen die < 10 sigaretten rookten had overigens de laatste twee jaar niet gerookt (93% van groep D.; 92% van groep C.).

Het drinken is als "matchingsfactor" minder van belang, al kan een fors alcoholgebruik tot stijging in de spiegels van de triglyceriden en hypertensie aanleiding geven.

Achteraf blijkt drinken van alcohol bij beide groepen even zwaar te wegen. Verschil in roken en drinken kan dus geen verklaring vormen voor gevonden verschillen in de late complicaties.

Samenvattend kan op grond van bovenstaande punten, leeftijds-, geslachtsopbouw, sociale status, roken en drinken, worden gesteld dat de diabetes- en controlegroep in redelijke mate met elkaar vergelijkbaar zijn.

– Overige basisgegevens van beide groepen.

Wanneer de *bijkomende ziekten* worden beschouwd is er geen significant verschil tussen de diabetes- en de controlegroep.

Toch is er een tendens zichtbaar naar het meer voorkomen van hart-en vaatziekten bij de diabetesgroep. Dit wordt nog eens bevestigd door het statistisch significant meer gebruik van cardiovasculaire medicatie en anticoagulantia bij de diabetesgroep. Niettemin springen bij deze anamnestiche basisgegevens de hart- en vaatziekten er bij de diabetespopulatie niet zo sterk uit als onder andere in de Framingham Study is gevonden.^{66,133} Hierin wordt een twee- tot driemaal verhoogde prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen bij diabetes (zowel type I als type II) beschreven. Overigens moet bij het onderwerp ziekten en medicatie aangetekend worden, dat diabetespatiënten in het algemeen frequenter de arts voor controle bezoeken, wat op zichzelf kan leiden tot het meer ontdekken van de bijkomende ziekten en het instellen van medicatie.

De *Queteletindex* is in ons onderzoek gemiddeld hoger bij de diabetesgroep.

Ook overgewicht en vetzucht komt duidelijk meer voor bij de diabetespatiënten.

Het blijkt echter bij uitsplitsing naar leeftijdscategorieën dat dit verschil alleen aanwezig is in de groep t/m 70 jaar. Daarboven is de Queteletindex in de diabetes- en de controlegroep gemiddeld hetzelfde, doordat de gemiddelde waarden in de diabetesgroep lager liggen bij de ouderen. De gegevens van de diabetesgroep (24% Queteletindex > 30 kg/m² in de leeftijd t/m 70 jaar) stemmen goed overeen met die van Rutten⁴. (29% Queteletindex > 30 kg/m² in de leeftijd t/m 70 jaar).

De Queteletindexcijfers van de controlegroep komen eveneens overeen met die, welke gelden voor de Nederlandse bevolking boven de 50 jaar.²⁶¹

7.3. De basisgegevens van de groep patiënten met D.M. type II.

7.3.a. De bekende duur van de diabetes mellitus en de leeftijd waarop de aandoening aan het licht kwam.

De gemiddelde bekende duur van de D.M. is in de totale diabetesgroep 7,5 jaar en de gemiddelde leeftijd van deze (zelfde) diabetesgroep is 68,8 jaar, zodat in de totale onderzochte diabetespopulatie de ziekte aan het licht kwam (gemiddeld) op de leeftijd van 61,3 jaar. Vergelijking met een ander onderzoek is niet goed mogelijk.

Reenders²⁹⁴ vond een gemiddelde leeftijd van 67,5 jaar in zijn groep met een gemiddeld bekende duur van 9 jaar. Er zijn echter in zijn onderzoek 12 patiënten met D.M. type I betrokken. Nathan⁵ vermeldt een gemiddelde leeftijd van 63,6 jaar met een gemiddelde duur van 8,7 jaar. Zijn groep is echter beperkt van 55 tot 74 jaar.

Ook het onderzoek van Rutten ⁴ is niet goed vergelijkbaar omdat de groep beperkt is t/m 75 jaar en er geen insuline gebruikende type II patiënten zijn opgenomen. De gemiddelde leeftijd van zijn groep was 63 jaar met een gemiddelde diabetesduur van 6,8 jaar.

Wanneer in ons onderzoek de leeftijdscategorieën van $D_I \leq 70$ jaar en $D_{II} > 70$ jaar afzonderlijk worden beschouwd blijkt er geen verschil te zijn in de bekende duur van de diabetes mellitus: gemiddeld 7,5 jaar in beide gevallen (zie ook tabel 6.10 voor de verdeling). Zelfs de mediaan in de verdeling van de diabetesduur en variatiebreedte verschillen weinig onder en boven de 70 jaar.

Dit lijkt merkwaardig, immers te verwachten was dat de gemiddelde bekende duur bij de oudere groep (> 70 jaar) langer zou zijn. Twee verklaringen zouden hiervoor te geven zijn:

- de oudere diabetespatiënten herinneren zich niet meer precies de duur van hun ziekte. Doordat echter (vrijwel) alle huisartskaarten zijn bestudeerd is deze verklaring erg onwaarschijnlijk.
 - het cohort patiënten, dat op relatief jonge leeftijd D.M. type II krijgt en overleeft, is gereduceerd, doordat een aantal patiënten vrij snel na het bekend worden van de ziekte D.M. overleden is.
- Dit laatste kan niet vanuit ons onderzoek worden aangetoond; daarvoor is een prospectief onderzoek met mortaliteitscijfers nodig.

Overigens is een vergelijkbaar effect (even lang bekende duur D.M. in een jongere en oudere populatie) ook waargenomen door Nathan et al. ⁵, die geen significant verschil in de bekende diabetesduur waarnamen tussen de diabetesgroep in de leeftijdsklasse 55-64 jaar en in de leeftijdsklasse 65-74 jaar.

Omdat de gemiddelde leeftijd van groep $D_I (\leq 70$ jaar) op 61,5 jaar ligt en van groep $D_{II} (> 70$ jaar) op 76,0 jaar, kwam de ziekte bij D_I gemiddeld op de leeftijd van 54 jaar aan het licht en bij D_{II} gemiddeld op de leeftijd van 68,5 jaar. Eventuele verschillen in late complicaties tussen groep $D_I (\leq 70$ jaar) en groep $D_{II} (> 70$ jaar) kunnen dus niet berusten op een verschil in bekende duur van de D.M. in beide groepen. Dit is van groot belang omdat de duur van de D.M. sterk samenhangt met het voorkomen van neuropathie, nefropathie en retinopathie (zie hoofdstuk 3 en 4).

7.3.b. Behandeling van de diabetes mellitus.

De verdeling, waarbij 17% van de diabetespatiënten alleen dieet heeft, 61% met orale middelen wordt behandeld en 22% insuline krijgt, lijkt opvallend. Dit mede gezien de stelregel dat orale middelen pas gebruikt worden, als het overgewicht is bestreden, zo orale middelen al geen "zoethouders" zijn. (Erkelens ¹¹⁵.)

Vergelijking met vooral de buitenlandse literatuur laat zien dat ook daar veel gebruik gemaakt wordt van orale middelen: 50%-77% van de patiënten gebruikt in een aantal onderzoeken tabletten. ^{135,268,299,300.}

Nederlandse publicaties zijn vaak niet goed vergelijkbaar, omdat de insulinegebruikende patiënten met type II D.M. niet in het onderzoek zijn betrokken. Bij Rutten gebruikt 50% orale middelen ⁴ en bij v. Weel heeft 31% orale medicatie. ²

Dit laatste percentage is laag, omdat juist hier bewust ernaar gestreefd werd om de patiënt zo lang mogelijk alleen dieet te laten houden.

De cijfers van Reenders benaderen het dichtst die van ons onderzoek; hij vond bij zijn type II patiënten 35% dieet, 45% orale medicatie en 20% insuline. ²⁹⁴.

– Het dieet.

Het dieet werd in ons onderzoek in 51% van de gevallen door de diëtiste opgesteld. Ook Rutten vond een getal in dezelfde grootte-orde: 60% bezocht éénmalig de diëtiste. ⁴.

Dit alles is in tegenstelling tot allerlei diabetesprotocollen, die ervan uitgaan dat dieet alleen zinvol is, als het geen standaardformulier of standaardadvies omvat. ²¹.

Het naleven van het dieet is matig tot slecht in 40% van onze gevallen; Rutten vond in zijn onderzoek dat 55% zich slecht aan dieetrichtlijnen hield. ⁴.

7.3.c. De controle van de diabetesinstelling en de controle op de retinopathie.

– De gehanteerde parameter voor de instelling in de onderzochte diabetesgroep.

In de meeste gevallen (79%) is gebruik gemaakt van een bloedsuikerbepaling, de al of niet nuchtere glucose. In meerderheid was dit overigens de niet nuchtere bloedglucosebepaling. Het HbA1c als maat voor de metabole regeling werd zelden, en dan ook alleen nog door de specialist, gebruikt.

Oorzaak hiervan is waarschijnlijk de onbekendheid bij de huisarts en het (nog) niet vergeoed worden van een HbA1c-bepaling, aangevraagd door de huisarts.

In 15% van de gevallen werd nog alleen de urinestrip gebruikt als parameter voor de instelling. Uit de literatuur blijkt dat dit een onbetrouwbare methode is voor controle van diabetespatiënten, vooral door de afhankelijkheid van de nierdrempel voor glucose-uitscheiding. ²⁷³. Uit ons onderzoek blijkt overigens de correlatie tussen glucosurie en nuchtere glucose toch wel redelijk te zijn. (rs 0,60; P = 0,00; zie tabel 6.28).

In de literatuur wordt aangegeven dat de nuchtere glucosewaarde één van de beste (en goedkoopste) parameters is voor de regeling van een goed ingestelde patiënt met D.M. type II. ^{267,271,301}. Het is een betrouwbare basale waarde en een afspiegeling van de ontsporing in de (nachtelijke) gluconeogenese bij D.M. type II.

Ook de glucosewaarde midden op de ochtend zou volgens een Engels onderzoek een goede parameter voor metabole instelling zijn. ²⁶⁷.

De waarde van de (nuchtere) glucosebepaling is vooral groot bij de met dieet en orale middelen behandelde patiënt en veel minder bij de op insuline ingestelde patiënt.

Het HbA1c is daarnaast ook, maar op andere wijze een zeer goede graadmeter voor de glucoseregeling, mede omdat de waarden samenhangen met de gemiddelde glucosewaarden in de 8-12 weken voorafgaande aan de bepaling. Een patiënt, die zich alleen kort voor de bepaling correct houdt aan dieet en medicatie, zal nauwelijks HbA1c-waarden kunnen beïnvloeden in tegenstelling tot de (nuchtere) glucose. ^{269,302}.

Vooral ook bij de met insuline behandelde patiënt zal men aan deze bepaling behoefte hebben om een indruk te hebben over de glucoseregeling op een wat langere termijn.

Eigen ervaring bij controle van diabetespatiënten en vooral ook bij de uitvoering van dit prevalentie-onderzoek laat zien, dat de bepaling van de nuchtere glucose haalbaar en betrouwbaar is. De nuchtere glucosebepaling geeft een reële basale waarde weer. Anders is het gesteld met de ook door ons uitgevoerde bepaling 1½ - 2 uur na de middagmaaltijd. Hierbij bestonden twijfels ten aanzien van de interpretatie, gezien de sterk wisselende samenstelling van de maaltijd en het tijdstip waarop deze genoten werd. Uit dat oogpunt lijkt de genoemde bepaling van de glucosewaarde midden op de ochtend dezelfde onzekerheid te geven.

Het HbA1c is naar eigen ervaring mogelijk nog waardevoller op grond van de al genoemde argumenten. In een aantal gevallen zal de huisarts aan deze bepaling, vooral bij de op insuline ingestelde patiënten, zeker behoefte hebben. (zie hoofdstuk 8.1.a.)

– De plaats van de controle.

Van de diabetespatiënten werd 78% in ons onderzoek door de huisarts gecontroleerd. De overige patiënten, vrijwel alleen degenen die insuline gebruikten, werden door de internist gecontroleerd. Dit houdt in dat vrijwel alle patiënten met orale middelen of alleen dieet door de huisarts werden gecontroleerd. Zeker speelt bij dit hoge percentage controle in de huisartspraktijk, de afspraak met de internisten in Zwolle een rol, dat de huisarts in principe de patiënt met D.M. type II controleert.

Volgens de Nederlandse literatuur wordt een hoger percentage (nog) door de internist gecontroleerd: bij v. Weel is 20%, bij Rutten 23% en bij Crebolder 43% onder controle van de internist. De laatste nam wel insuline gebruikende patiënten van type II D.M. op in zijn studie, terwijl dit bij de twee eerstgenoemden niet het geval was. Volgens een artikel van Rutten et al.¹⁷ en het Rapport Basistakenpakket van de Huisarts¹⁶ zou de huisarts alle patiënten met type II, die geen insuline gebruiken, moeten controleren.

– De frequentie van de controle op de metabole instelling.

In de literatuur wordt de noodzakelijke frequentie van controle op de diabetesinstelling meestal (arbitrair) aangegeven als éénmaal per 3 á 4 maanden.^{21.260.268.303.}

Van de patiënten in ons onderzoek blijkt 74% trouw met deze regelmaat de arts te bezoeken, wat overeenkomt met de gegevens van Crebolder.³ Hij vond ongeveer hetzelfde percentage bij toepassing van scherpe begeleiding in een gezondheidscentrum. Kratky, Wilkes en ook anderen vonden in Engeland een veel lager percentage dat de (huis)arts voor controle bezocht, variërend van 47%-56%.^{304.305.309.}

– De oogheelkundige controle.

Slechts een beperkt percentage (50%) bezocht in ons onderzoek regelmatig de oogarts, dat wil zeggen minimaal éénmaal per drie jaar. De overige 50% bezocht zeer incidenteel of helemaal nooit een oogarts. Hierbij dient aangetekend te worden dat de

huisartsen in Heerde géén funduscopie verrichten bij hun patiënten. Van hen, die de oogarts niet bezochten, blijkt bij uitsplitsing van de resultaten 32% enige mate van retinopathie te hebben. Deze geringe frequentie van oogheelkundige controle wordt bevestigd in ander onderzoek. In de studie van v. Weel heeft 43% van de patiënten nooit fundusonderzoek ondergaan.¹ Onderzoek in Engelse huisartspraktijken komt tot de conclusie dat in 40%-50% van de gevallen nooit oogheelkundig onderzoek bij patiënten met D.M. type II plaatsvond.³⁰⁵ Wat de patiënten betreft in ons onderzoek die niet de oogarts bezochten, doch wel retinopathie hadden (n = 20; 32%), kan nog opgemerkt worden dat er 4 van de 20 in verband met ernstige retinopathie direct na het onderzoek moesten worden gecoaguleerd.

7.3.d. De ontregelingen en de complicaties.

In de afgelopen twee jaar had 19% van de diabetespatiënten in ons onderzoek min of meer intensieve medische bemoeienis gehad in verband met een ontregeling. In 80% van de gevallen betrof dit een hypoglycaemie. Dit komt neer op ongeveer één per twintig patiëntenjaren, wat geheel overeenstemt met de frequentie die Reenders vond in zijn onderzoek, waarin ook type I patiënten waren opgenomen.²⁹⁵ In een recent artikel in de British Medical Journal³⁴⁸ worden óók cijfers vermeld over het voorkomen van hypoglycaemie: de vermelde incidentie is 19/1000 patiënten/jaar bij gebruik van orale antidiabetica en 100/1000 patiënten/jaar bij gebruik van insuline. Hypoglycaemie leidde in ons onderzoek vrijwel nooit tot klinische opname. Hyperglycaemische ontregeling kwam zelden voor en slechts in een sporadisch geval (4 maal) was opname in een ziekenhuis noodzakelijk. Reenders vond dit in zijn populatie (n = 81) maar tweemaal in 10 jaar. Hij beperkte de definitie hyperglycaemische ontregeling echter tot het coma bij diabetesontregeling, terwijl in ons onderzoek ook de minder extreme ontregelingen zijn opgenomen.

De diabetische complicaties leidden zelden tot een opname. De 16 patiënten, die in verband met een complicatie intensieve medische bemoeienis nodig hadden, zijn vrijwel allen (= 14) patiënten met een retinopathie die coagulatie ondergingen. Eén geval van diabetische voetproblemen en één geval van nefropathie met nierinsufficiëntie, beide tot een opname leidend, werden in ons onderzoek aangetroffen.

De cijfers over de belasting van de gezondheidszorg door ontregelingen of complicaties zijn in dit onderzoek te beperkt om te gebruiken voor verdere uitspraken. Overigens werden in de recente (Nederlandse) literatuur evenmin gegevens hierover aangetroffen behalve dan de reeds genoemde publikatie van Reenders.²⁹⁵

7.3.e. Subjectieve beleving van diabetes en complicaties.

Het percentage diabetespatiënten dat zegt zich in enige mate in het dagelijks functioneren belemmerd c.q. beïnvloed te voelen door de diabetes is 46% en hoger dan eenzelfde vraag opleverde in een Limburgs onderzoek naar behandeling, controle en levensomstandigheden bij D.M. type II (31%).³⁰⁶ Het houden van dieet werd in ons onderzoek het meest genoemd als een overigens meestal niet ernstige belemmering voor het dagelijks functioneren.

Daarentegen is het percentage dat zich belemmerd voelt door complicaties veel lager dan in voornoemd Limburgs onderzoek werd gevonden (13% v.s. $\pm 30\%$).

Dit percentage was bij ons onderzoek ongeveer de helft van alle complicaties.

Vergelijking met het Limburgse onderzoek is overigens in dit opzicht moeilijk, omdat de vragen naar de invloed van complicaties op het dagelijks functioneren en de omschrijving van de complicaties op zich, sterk verschillen bij beide onderzoeken.

7.3.f. De metabole instelling van de groep patiënten met diabetes mellitus.

De parameters voor de metabole regeling in dit onderzoek zijn het HbA1c en ook de nuchtere glucosewaarde (zie hoofdstuk 5.B.III.).

Deze twee bepalingen zullen in de beschouwing worden betrokken, al zijn ook de niet-nuchtere glucosewaarde en de glucosurie bepaald.

De niet-nuchtere glucose leent zich er minder voor de metabole instelling weer te geven; dit geldt in nog sterkere mate voor de glucosurie.^{273.274.}

De correlatie tussen nuchtere en niet-nuchtere glucose onderling en het HbA1c is overigens hoog (zie tabel 6.29) en in dezelfde grootte-orde als de literatuur vermeldt.^{267.271.} Wat lager, maar toch zeer redelijk ($r = 0,60$) is de correlatie van nuchtere glucose met de glucosurie, eveneens conform een ander onderzoek.^{273.}

De opgestelde criteria voor goede en slechte regeling zijn in onderlinge consensus tussen de drie onderzoekers (S.V., E.v.B. en A.F.C.) opgesteld. De waarden van het HbA1c voor de goede instelling ($< 7\%$), matige instelling ($7\%-9\%$) en de slechte instelling ($> 9\%$) zijn uiteraard enigszins arbitrair en sterk bepaald door de in het laboratorium geldende referentiewaarden.

Voor de nuchtere glucosewaarden werd de indeling gebruikt, die ook in het grote onderzoek van Pirart werd toegepast.^{13.} Hierbij is een nuchtere glucose $< 6,7$ mmol/l. een goede instelling, een waarde tussen 6,7 en 11,0 mmol/l. een matige instelling en een nuchtere glucose $> 11,0$ mmol/l. een slechte instelling.

Gemeten aan voornoemde criteria, zijn de waarden van de nuchtere glucose, gemiddeld 10,8 mmol/l. in de totale groep diabetespatiënten, hoog. Bovendien blijkt 45% van de patiënten een nuchtere glucosewaarde boven de 11,0 mmol/l. te hebben. Eenzelfde constatering kan worden gedaan voor het gemiddelde HbA1c in de totale diabetesgroep: 8,9% terwijl 44% een HbA1c $> 9\%$ heeft.

Wanneer de totale diabetesgroep wordt uitgesplitst naar een subgroep ≤ 70 jaar en > 70 jaar blijkt er een duidelijk en significant verschil in deze groepen aanwezig te zijn wat de metabole regeling betreft. De groep t/m 70 jaar is slechter ingesteld dan die boven de 70 jaar.

Dat de metabole regeling van een fors gedeelte van de patiënten met D.M. type II slecht is, komt ook in ander onderzoek tot uiting.

De vele onderzoeken zijn in tabel 7.1. samengevat. Een studie over het verschil in metabole instelling onder en boven de 70 jaar is niet gevonden.

Tabel 7.1. Onderzoeken waarin de metabole instelling van D.M. type II patiënten wordt opgegeven.

1. Nederlands onderzoek:

- Rutten et al. ⁴. 33% HbA1c > 10% (i.v.m. HbA1c-bepaling, waarbij referentiewaarden niet worden opgegeven, en ontbreken van insuline-gebruikende patiënten moeilijk vergelijkbaar).
- Crebolder et al. ³. 9,9% heeft HbA1c > 10,2% (geen referentiewaarden HbA1c vermeld; in ons onderzoek heeft 30% HbA1c > 10,2%). 20,5% heeft N. Glucose > 13 mmol/l. (in ons onderzoek 26% > 13 mmol/l.).
- Jonker et al. ³⁴⁰. Gemiddeld HbA1c in een grote D.M. II-populatie 7,5%, N.Glucose gemiddeld 9,5 mmol/l. (ons onderzoek: 8,9% resp. 10,8 mmol/l.). Geen referentiewaarden HbA1c opgegeven. Niet inbegrepen bij de onderzoekspopulatie zijn de bij de specialist gecontroleerde patiënten.

2. Buitenlands onderzoek:

- U.K. Prospective Diabetes Study ³⁰⁷. Gemiddeld N. Glucose in een D.M. type II-populatie met met alleen dieet of orale middelen 11,4 mmol/l. (in ons onderzoek 10,8 mmol/l.).
- Dornan et al. (Oxfordshire) ³⁰⁸. Gemiddeld HbA1c in een aantal huisartspraktijken: 11,5% (referentiewaarde HbA1c 4,8%-8,7%: de groep is grotendeels type II D.M., doch slecht omschreven).
- Onderzoek in Poole (G.B.) ³³⁹. 27% van een populatie met grotendeels D.M. type II-patiënten heeft een HbA1c > 10% (in ons onderzoek 30% HbA1c > 10%); geen referentiewaarden HbA1c opgegeven in dit Engelse onderzoek.
- Wilkes et al. ³⁰⁹. 35% in een Engelse huisartspopulatie met type II patiënten heeft een N. Glucose > 12,0 mmol/l. (in ons onderzoek 34%; de Engelse groep is slecht omschreven en bevat grotendeels oudere patiënten).
- Hayes et al. ³¹⁰. gemiddelde HbA1c van een groep Engelse patiënten met alleen dieet 8,9% met dieet en orale medicatie 9,6% (de groep patiënten wordt behandeld in zgn. miniklinieken, eerstelijns diabetespoliklinieken; de referentie-waarden HbA1c in dit onderzoek zijn: 4%-9%).
- Nathan et al. ⁵. Gemiddeld in de diabetesgroep HbA1c: 8,6%, N.Glucose: 11,2 mmol/l. (D.M. type II patiënten 55-75 jaar; geen referentiewaarden HbA1c opgegeven).

Uit tabel 7.1 blijkt de vergelijkbaarheid met ander onderzoek wat betreft de metabole regeling een probleem te zijn, doordat de groepen dikwijls verschillen, zij soms onduidelijk gedefinieerd zijn en doordat de referentiewaarden van het HbA1(c) een variatie vertonen, zo deze al opgegeven zijn.

7.4. Samenvattende opmerkingen bij hoofdstuk 7.1 - 7.3.

- Diabetespatiënten in het beschreven onderzoek lijken anamnestic meer ziekten te hebben dan gezonde personen in de controlegroep. Dit betreft vooral cardiovasculaire aandoeningen; het verschil is echter niet significant. Ook worden er duidelijk meer cardiovasculaire geneesmiddelen en anticoagulantia gebruikt in de diabetesgroep; dit verschil is wel significant.
- De gemiddelde bekende duur van de diabetes mellitus is in de groep ≤ 70 jaar hetzelfde als in de groep > 70 jaar. Ten aanzien van de late complicaties kan een eventueel verschil in prevalentie onder en boven de 70 jaar niet verklaard worden door een verschil in bekende duur van de diabetes.
- De patiënten met diabetes zijn gemiddeld zwaarder dan de controlegroep, doch dit geldt feitelijk alleen voor de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar.
- In dit onderzoek worden de meeste diabetespatiënten behandeld met orale medicatie. Dit lijkt iets meer te zijn dan in het meeste Nederlandse onderzoek, maar komt overeen met vooral Engels onderzoek.
- Controle van de diabetes in dit onderzoek vindt vooral plaats in de huisartspraktijk. Dit was nog iets frequenter dan in het meeste Nederlandse onderzoek is gevonden. Als parameter voor de glucoseregeling wordt in de meeste gevallen een willekeurige bloedsuiker gebruikt, terwijl veel auteurs een nuchtere glucosewaarde of een HbA1c prefereren.
- Voor de controle op de metabole instelling wordt in het algemeen regelmatig (1x per 3 maanden) de (huis)arts bezocht. Dit is in tegenstelling tot het feit dat regelmatige oogheekundige controle slechts in 50% van de gevallen plaatsvindt, een gegeven dat ook in andere publikaties wordt vermeld.
- Ontregelingen en complicaties lijken in dit onderzoek een niet erg grote belasting voor de gezondheidszorg te vormen; de getallen zijn echter te klein om verantwoorde uitspraken te doen; hiervoor is een grotere onderzoekspopulatie nodig.
- De metabole instelling van de onderzochte diabetespopulatie is naar opgestelde criteria en gemeten aan de nuchtere glucose en het HbA1c zeer matig te noemen. Nederlandse en buitenlandse literatuur bevestigt dit gegeven. De glucoseregeling is echter in de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar significant slechter dan in de categorie > 70 jaar.

7.5. Beschouwing van de gegevens over de late complicaties.

7.5.a. De macrovasculaire complicaties.

7.5.a.1. De risicofactoren.

– De bloeddruk.

De in ons onderzoek gemeten systolische bloeddruk is bij de totale diabetesgroep en die onder de 70 jaar hoger dan bij de overeenkomstige controlegroep. Boven de 70 jaar is dit verschil afwezig. Dit verschil in systolische bloeddruk blijkt niet (alleen) verklaard te worden door de gevonden verschillen in de Queteletindex onder en boven de 70 jaar (variantie-analyse). De gemeten diastolische bloeddruk is niet verschillend tussen de diabetes- en de controlegroep (ook niet bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar). Deze laatste bevinding stemt overeen met het onderzoek van Nathan et al.⁵ waarin geen significant verschil werd gevonden in de diastolisch (en overigens ook de systolisch) gemeten bloeddruk bij de diabetes- en controlegroep.

Als hypertensie wordt gedefinieerd als die waarden, waarbij de diastolische RR. ≥ 95 mm. Hg. is, bestaat er evenmin verschil in het voorkomen van hypertensie bij de diabetes- en de controlegroep, ook niet bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar.

Toch zegt de gemeten waarde van de bloeddruk niet zoveel over de werkelijke prevalentie van hypertensie in de beide groepen D. en C. Immers een goed behandelde hypertensie leidt tot een normaal gemeten bloeddruk in het onderzoek. Een juistere weergave van de werkelijke prevalentie van hypertensie geeft het percentage personen, dat anamnestic vermeldt hypertensie te hebben en daarvoor behandeld wordt, aangevuld met het percentage dat bij meting een tot dan toe onbekende hoge bloeddruk vertoont. Deze wijze om de totale prevalentie weer te geven wordt overigens in veel onderzoeken gemist.^{5,11}

Ook bij vergelijking van de totale prevalentie op basis van anamnese en bloeddrukmeting blijkt in ons onderzoek hypertensie zeker niet vaker voor te komen bij de diabetesgroep dan bij de controlegroep, ook niet bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar. De totale prevalentie van hypertensie (38% bij groep D. en 40% bij groep C.) is in beide groepen zelfs nog iets lager dan in ander onderzoek werd gevonden. Vergelijking is overigens erg moeilijk door verschil in vastgelegde criteria, meetmethode en dergelijke.

Zo vond het onderzoek van Fujimoto et al.¹¹ een duidelijk verschil in het voorkomen van hypertensie bij de diabetes- en de controlegroep (53,8% versus 34,2%). Hypertensie was hier echter, afwijkend van ons onderzoek, gedefinieerd als een gemeten systolische bloeddruk > 140 mm. Hg. en/of een gemeten diastolische bloeddruk > 90 mm. Hg.

De Three City Study¹⁵⁶, een Amerikaans onderzoek onder D.M. type II-patiënten, vermeldt een prevalentie van hypertensie bij de diabetesgroep: 47,2% en bij de controlegroep: 23%. Hypertensie werd hier echter weer gedefinieerd als alle gevallen die als zodanig in de status van de (huis)arts waren genoteerd.

Zeker is echter dat het meeste onderzoek, hoe ook uitgevoerd, een verhoogd voorkomen van hypertensie bij D.M. (type I en II) aangeeft.

Dit geldt ook voor de bekende Framingham Study.^{11.133.156.}

Onze bevindingen, dat hypertensie even vaak voorkomt bij de diabetes- en controlegroep, wordt slechts in enkele publikaties aangetroffen. Deze vormen een minderheid in de literatuur.^{74.311.}

Wel is het opvallend dat de goed met ons onderzoek vergelijkbare studie van Nathan et al.^{5.} dit ontbreken van een verschil ook vindt.

– De lipiden.

De waarden van het totale cholesterol zijn voor de diabetes- en de controlegroep in ons onderzoek gelijk (gemiddeld 6,7 mmol/l.). Dit geldt ook voor de leeftijdscategorieën boven en onder de 70 jaar. Nathan vond in zijn onderzoek een soortgelijke overeenkomst (gemiddeld 6,4 mmol/l.).^{5.}

Uit de Framingham Study blijkt dat alleen de vrouwelijke diabetespatiënt een hogere waarde heeft, terwijl deze voor de man hetzelfde is als in de populatie zonder diabetes.^{312.} In ons onderzoek is dit man-vrouw verschil niet aangetroffen; de waarden waren vrijwel gelijk (tabel 6.38). In de meeste andere publikaties werden overigens geen verhoogde cholesterolwaarden bij diabetespatiënten gevonden.^{74.135.158.}

De cholesterolwaarden in de controlegroep zijn voor Nederland enigszins aan de hoge kant; in het onderzoek van Knuiman en Katan werd in de leeftijdsgroep van 60-70 jaar een gemiddeld cholesterol tussen 6,0 en 6,2 mmol/l. gevonden.^{313.}

Het HDL-cholesterol is eveneens in beide groepen (groep D. en C.) niet echt verschillend. Bij een uitsplitsing naar leeftijd boven en onder de 70 jaar blijkt dat de waarden in de diabetesgroep boven de 70 jaar significant ongunstiger zijn ten opzichte van de controlegroep. De literatuur is niet eensluidend over de hoogte van het HDL-cholesterol bij diabetespatiënten; in vrij veel publikaties wordt gesproken over een lagere dus ongunstigere waarde bij diabetespatiënten van het type II.^{160.225.} Wel is bij onderverdeling naar geslacht, in ons onderzoek het verdwijnen van de gunstiger HDL-cholesterolwaarden bij het vrouwelijk geslacht in de diabetesgroep opvallend. Deze relatie komt overeen met wat in ander onderzoek, onder andere ook de Framingham Study, werd gevonden.^{160.}

De triglyceriden zijn in de totale diabetesgroep duidelijk hoger dan in de controlegroep; het verschil is echter alleen statistisch significant, bij uitsplitsing naar leeftijdscategorieën, in de groep boven de 70 jaar. In een aantal publikaties wordt een duidelijke verhoging van de triglyceriden aangegeven bij patiënten met D.M. type II.^{74.142.}

Dit is van belang omdat er met name bij D.M. type II een sterke relatie bestaat tussen triglyceriden en macrovasculaire pathologie, dit in tegenstelling tot de situatie bij de populatie zonder diabetes, waarin deze relatie ontbreekt.^{142.164.165.}

– Roken.

Deze risicofactor voor macrovasculaire aandoeningen kwam reeds in paragraaf 7.2. aan de orde. Er bleek geen verschil te zijn tussen de diabetes- en de controlegroep.

7.5.a.2. Ischaemische hartziekte.

Wanneer de cijfers van de anamnestiche aanwijzingen voor coronairandoeningen en die van het E.C.G. worden samengevat, komt naar voren:

- Dat er anamnestiche en op basis van het E.C.G. aanwijzingen lijken te zijn dat ischaemische hartziekten meer voorkomen bij de diabetesgroep; doch dat dit alleen geldt voor de leeftijdscategorie ≤ 70 jaar.
- Dat het verschil in ischaemische hartziekten tussen de groepen D. en C. alleen significant is, wanneer uitgegaan wordt van het E.C.G. Bij de anamnese is slechts een tendens zichtbaar die geen statistische significantie heeft, hetgeen mogelijk veroorzaakt wordt door de grootte van de onderzochte populatie.
- Dat het verschil tussen groep D. en C. in de leeftijdscategorie > 70 jaar wat betreft anamnestiche aanwijzingen voor coronairandoeningen klein en niet significant is, terwijl er op basis van het E.C.G. boven de 70 jaar vrijwel geen verschil meer bestaat tussen groep D. en C.
- Dat het verdwijnen van het verschil tussen groep D. en C. meer lijkt te berusten op een relatief grotere toename van afwijkingen in de controlegroep, vergeleken met de diabetesgroep (zie tabel 6.42 en 6.44). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de diabeten met een betere gezondheidstoestand vooral in de groep boven de 70 jaar aanwezig zijn (zie hoofdstuk 7.6.).

Bovengenoemde conclusies worden in figuren 6.9 en 6.10 mede duidelijk gemaakt.

De prevalentiecijfers van ischaemische hartziekten die in ons onderzoek werden aangetroffen zijn over het algemeen wat lager dan die in studies van Danowski et al.⁷⁵ en Panzram et al.¹³⁶ zijn weergegeven (zie hoofdstuk 4.1.a.). Ook de verdubbeling van cardiovasculaire morbiditeit bij diabetes, zoals blijkt uit de langlopende Framingham- en Bedfordstudie, wordt niet zo duidelijk in ons onderzoek teruggevonden.^{66,74,133} Onder de 70 jaar lijkt deze tendens echter wel aanwezig te zijn in ons onderzoek. Het verdwijnen van het verschil in cardiovasculaire complicaties tussen mannen en vrouwen, zoals in de Framingham- en Bedfordstudies wordt waargenomen als diabetes mellitus zich voordoet, is wel nagegaan, doch niet zo duidelijk in ons onderzoek gevonden. (zie tabel 6.45.).

Dat het verschil tussen de diabetes- en de controlegroep verdwijnt boven de 70 jaar is eveneens door Doman et al. gevonden.⁸ In een onderzoek onder oudere patiënten (≥ 65 jaar) met D.M. type II en een controlepopulatie trof hij geen verschil tussen de groepen aan in het voorkomen van hart- en vaatziekten. Panzram in Erfurt (D.D.R.) komt tot soortgelijke conclusies onder oudere patiënten met D.M. type II.¹¹⁷

7.5.a.3. Het cerebrovasculair lijden.

De getallen zijn in ons onderzoek te klein om een statistisch verantwoorde uitspraak te doen. De literatuur geeft echter een tweemaal frequenter voorkomen aan van cerebrovasculaire aandoeningen bij patiënten met diabetes mellitus.⁴²

7.5.a.4. Het perifere arterieel vaatlijden.

Bij de anamnese van claudicatioklachten is opvallend dat slechts een gering aantal personen echt klachten aangeeft. Statistisch is derhalve over de anamnese geen verantwoorde uitspraak te doen, ook al niet omdat een niet onbelangrijk aantal mensen (13%) de vraag niet correct kon beantwoorden. Onder andere door een dyspnoe d'effort of artrose konden zij nauwelijks een uitspraak doen of er ernstige pijn bij lopen optrad, die weer verdween bij stilstaan.

Het onderzoek van de perifere pulsaties, dat wil zeggen de palpatie van de voetarteriën, vraagt zeker om enkele kanttekeningen. Zo is er forse discrepantie tussen de waarnemers: de overeenstemming over het afwezig zijn van de arteria dorsalis pedis of de arteria tibialis posterior blijkt in een onderzoek maximaal 55% te bedragen.³¹⁴

Ook is de voorspellende waarde van afwezige pulsaties bij de voetarteriën betrekkelijk laag; bij de arteria dorsalis pedis is dit slechts 18% en bij de arteria tibialis posterior 49%.³¹⁵ Als standaarddiagnostica, waartegen de klinische diagnostiek door middel van palpatie in voornoemd onderzoek werd afgezet, zijn de plethysmografie in combinatie met diverse ultrageluidstechnieken gehanteerd.

In de literatuur worden voor het afwezig zijn van meer dan één arteriële pulsatie bij onderzoek van de voet, prevalentiecijfers opgegeven van 20% tot meer dan 60% bij diabetespatiënten.⁷⁴

Tabel 4.1. in hoofdstuk 4.1.b. geeft cijfers van diabetespatiënten vergeleken met een controlegroep. Zoals ook bij onze groep (D. en C.) is gevonden, nemen de arteriële afwijkingen, gebaseerd op palpatie van de vaten, in beide onderzochte groepen van tabel 4.1., met het ouder worden sterk toe.

In hoofdstuk 4.1.b. worden ook cijfers gegeven op basis van objectiever en betrouwbaarder onderzoek, onder andere met Dopplermetingen.

Deze prevalentiecijfers zijn lager dan die gebaseerd op palpatie van de vaten, en lopen uiteen van 10% tot 34% bij D.M. type II patiënten.

Concluderend kan ten aanzien van onze cijfers gesteld worden, dat de prevalentie van perifere arteriële vaatafwijkingen op basis van ons palpatie-onderzoek waarschijnlijk te hoog ligt. De reden hiervan is grotendeels de beperkte voorspellende waarde van het onderzoek door middel van palpatie. Wel komt duidelijk het verschil tussen de diabetes- en de controlegroep in onze cijfers tot uiting.

7.5.b. Nefropathie.

In dit onderzoek werd alleen op indicatie, dat wil zeggen bij klachten, een urinekweek met een dipslide gedaan. De reden hiervoor was dat de gebruikte radio-immuunassay-methode van de albuminebepaling in slechts geringe mate wordt gestoord door het bestaan van een urineweginfectie.²⁷⁸ Het vermelde aantal van vijf urineweginfecties zou ongetwijfeld hoger zijn geweest als iedereen gescreend was.

7.5.b.1. De microalbuminurie.

De gevoelige albuminebepaling is uitgevoerd in de zogenaamde "overnight-urine" (dit is de urine die verzameld werd tussen 22.00 uur en 08.00 uur). De albumine-excretie is 's nachts weliswaar iets lager, doch dit verschil is minimaal zodat de wijze van verzamelen de resultaten weinig heeft beïnvloed.^{72,172} Hoewel bekend is, dat voor exacte bepaling een herhaling noodzakelijk is, blijkt uit de literatuur dat voor screening met een éénmalige bepaling kan worden volstaan.¹⁷²

Het percentage microalbuminurie (20-200 microgr./min.) is vrij hoog bij de diabetesgroep (42%).

Uit tabel 6.51. blijkt dat er geen duidelijk verband is met de leeftijd in de groep D., in tegenstelling tot groep C. waar microalbuminurie vooral boven de 60 jaar wordt gevonden.

Bij uitsplitsing in groep D. onder en boven de 70 jaar blijkt er nauwelijks verschil te zijn in prevalentie van de microalbuminurie in deze twee subgroepen ($D_I \leq 70$ jaar en $D_{II} > 70$ jaar). Eerder is de prevalentie iets lager in de oudere groep.

In de gehele controlegroep is de prevalentie van de microalbuminurie niet echt laag: 22%. Bij uitsplitsing van groep C. onder en boven de 70 jaar zien we echter dat microalbuminurie veel meer voorkomt in de oudere subgroep, $C_{II} > 70$ jaar (28%). Zozeer zelfs dat het verschil tussen D_{II} en C_{II} niet meer significant is.

Het blijkt dat bij uitsplitsing naar geslacht in groep C. de microalbuminurie vooral bij de mannen voorkomt (tabel 6.53.). Een eventuele verklaring voor een onverwachte verstoring van de microalbuminuriebepaling in ons onderzoek door urineweginfecties, die bij vrouwen veel frequenter voorkomen, is dus niet aanwezig.

Mogelijk stemt het gegeven van de hoge prevalentie van microalbuminurie bij de oudere groep zonder diabetes, en wel vooral de mannen daarin, overeen met de bevindingen uit een recente publikatie in de Lancet.³¹⁷ Yudkin et al. constateerden daarin een microalbuminurie bij een groep zonder diabetes (> 40 jaar) in 9,4 % van de gevallen. Evenals bij D.M. type I en II werd aangetoond (hoofdstuk 3.2.), vonden zij ook een samenhang in de groep zonder diabetes tussen microalbuminurie en cardiovasculaire pathologie en mortaliteit. Dit laatste, toegenomen cardiovasculaire afwijkingen, is zowel op hoge leeftijd als bij het mannelijk geslacht meer aanwezig.

Het voorkomen van 42% microalbuminurie in de diabetesgroep komt overigens goed overeen met de bevindingen uit ander onderzoek (zie ook hoofdstuk 4.2.b.). In twee polikliniekonderzoeken wordt een prevalentie van microalbuminurie opgegeven van 27% (geen duur D.M. bekend).^{194,195}

Fabre geeft echter zelfs aan dat 64% van zijn groep met D.M. type II (duur D.M. ± 10 jaar) een albumine-excretie > 24 microgr./min. heeft.⁷² Weer ander onderzoek komt tot een albumine-excretie van > 15 microgr./min. in 59% van de gevallen (duur D.M. type II ± 10 jaar).¹⁸⁷

7.5.b.2. De proteinurie (totaal-eiwituitscheiding).

Proteinurie van ≥ 500 mg./24 uur wordt gevonden bij 16% van de diabetesgroep. Dit stemt overeen met het onderzoek van Fabre.⁷²

Deze vond bij een bekende duur D.M. type II tussen de 6 en 10 jaar een proteinurie van ≥ 500 mg./24 uur in 16% van de gevallen. Klein vond een proteinurie van ≥ 300 mg./l bij 12%-18% van de onderzochte personen.¹⁹²

Een proteinurie van ≥ 500 mg./24 uur werd door West ook in een groep zonder diabetes gevonden bij 3% van de onderzochte personen (in het onderhavige onderzoek 5%).⁹⁰

Bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar blijkt het verschil tussen D. en C. even significant te zijn, als proteinurie ≥ 500 mg./24 uur wordt beschouwd.

Verschillen tussen de leeftijdscategorieën, zoals bij microalbuminurie werden gevonden, zijn hier dus niet waarneembaar.

7.5.b.3. Het kreatininegehalte in het serum.

In tegenstelling tot de duidelijke verschillen in de albumine-en de totaal-eiwitexcretie tussen beide groepen (D. en C.) blijkt er geen verschil te bestaan in de serumkreatinewaarden van de twee groepen met en zonder diabetes. Ook bij uitsplitsing boven en onder de 70 jaar is dit verschil afwezig.

Wanneer de verdeling van de kreatinewaarden (zie figuur 6.13) wordt beschouwd, blijkt deze evenmin onderling afwijkend te zijn.

Slechts éénmaal werd in de diabetesgroep een nierinsufficiëntie aangetroffen.

Deze patiënte, die een kreatinine van 813 micromol/l. had, wordt inmiddels behandeld met chronisch ambulante peritoneaaldialyse.

De resultaten stemmen overeen met bevindingen uit de literatuur en bevestigen het feit dat D.M. type II zelden tot ernstige nierfunctiestoornissen leidt.^{72,193} Het verloop van deze complicatie verschilt dus essentieel van type I D.M.

Wel moet bij ons onderzoek de kanttekening gemaakt worden dat er geen inzicht bestaat over de patiënten die "vroeg" aan een (nier)complicatie zijn overleden.

7.5.c. De neuropathie en de diabetische voet.

7.5.c.1. De perifere neuropathie.

- Anamnese.

In ons onderzoek heeft 18% van de diabetespatiënten anamnestic volgens de criteria van Boulton⁶⁷ aanwijzingen voor perifere neuropathie. Een Engels onderzoek uit 1965 vermeldt voor diabetespatiënten een percentage van 20% anamnestiche aanwijzingen voor perifere neuropathie.²⁰⁹ Rutten trof ditzelfde bij 28% van zijn diabetesgroep aan.⁴

– Thermoesthesiometrie (T.D.T.-bepalingen).

Er is een statistisch significant verschil in T.D.T.-waarden (temperatuurszindrempel) tussen de totale groep met en zonder diabetes.

Bij indeling in categorieën, conform het onderzoek van Bertelsmann¹⁹⁹, waarbij ieder geval met een T.D.T. $\geq 0,50^{\circ}\text{C}$. als neuropathie wordt gerekend, heeft 63% in de totale groep D. neuropathie. Ook in dat geval is het verschil met de controlegroep significant. Dit significante verschil blijkt bij beschouwing van de diabetes- en de controlegroep onder en boven de 70 jaar afzonderlijk, alleen aanwezig te zijn onder de 70 jaar.

Boven de 70 jaar verdwijnt het verschil tussen de groepen D. en C., vooral doordat de afwijkingen in de controlegroep meer lijken toe te nemen.

Aangetekend daarbij moet overigens ook worden dat boven de 70 jaar de thermoesthesiometrie niet geheel betrouwbaar is volgens de gegevens van Bertelsmann.¹⁹⁹

Fujimoto vond op grond van een bepaling van de geleidingssnelheden ook een hoge prevalentie van neuropathie in zijn diabetesgroep (70%).¹¹

Pirart vond in zijn onderzoek een prevalentie van de perifere neuropathie, bepaald aan de hand van de vibratiezin, tussen de 10% en 50%, afhankelijk van de duur van de diabetes mellitus.¹³

Een groot probleem bij de perifere neuropathie is, dat er geen "gouden standaard" is voor de metingen. De thermoesthesiometrie en tot nog toe iedere andere methode van bepaling van de temperatuurszin is niet betrouwbaar genoeg en voldoet zeker niet aan de eisen voor een "gouden standaard". Het is een semi-objectieve methode, waarbij onder andere de concentratie en de intelligentie van de proefpersoon een rol speelt. In de literatuur wordt duidelijk gesteld dat de methode om de temperatuurszin te meten nog in ontwikkeling is.^{318,319}

– Stoornissen in de vibratiezin.

Stoornissen in de vibratiezin komen in de totale diabetesgroep in 53% van de gevallen voor. Bij uitsplitsing boven en onder de 70 jaar blijkt het verschil met de controlegroep alleen significant te zijn in de leeftijd t/m 70 jaar. Daarboven verdwijnt het verschil vooral door toename van stoornissen in de vibratiezin bij de controlegroep (zie tabel 6.64).

Het eerder geciteerde Engelse onderzoek uit 1965 vond dat 55% van de diabetespatiënten en 25% van een controlegroep stoornissen in de vibratiezin had.²⁰⁹ Dit komt geheel met de cijfers van ons onderzoek overeen.

– Stoornissen in reflexen.

Reflexafwijkingen zijn duidelijk meer aanwezig in de diabetesgroep ten opzichte van de controlegroep. Ook bij uitsplitsing onder en boven de 70 jaar is het verschil significant. Wel is de toename in reflexafwijkingen in groep C. groter met het ouder worden dan in groep D., maar het verschil blijft onderling groot en significant (tabel 6.66).

In het eerder genoemde onderzoek uit 1965²⁰⁹ wordt vermeld dat 46% van de diabetesgroep beiderzijds een afwezige achillespeesreflex (A.P.R.) heeft, terwijl dit bij de controlepopulatie bij 12% het geval was.

Crebolder trof beiderzijds afwezige A.P.R. aan bij 50% van zijn diabetespatiënten.²¹⁸ Dit alles komt overeen met de 48% die in ons onderzoek bij de totale diabetesgroep werd gevonden (controlegroep: 21%).

De bovenstaande gegevens, gebaseerd op 3 onderzoeksmethoden (temperatuurszin, vibratiezin en reflexen), overziend, kan geconcludeerd worden dat er géén exact prevalentiecijfer voor de perifere neuropathie te geven is. Het al eerder genoemde feit, dat een "gouden standaard" voor metingen ontbreekt, is hier debet aan.

Er is bij de gebruikte onderzoeksmethoden wel een correlatie onderling; dit is met name voor de temperatuurszinbepaling en de vibratiezinbepaling in ons onderzoek nagegaan. Uit de kruistabel 6.67. blijkt dat er enige mate overeenstemming onderling is, doch optimaal is dit niet.

Gezien de onvolkomenheden en het zeer arbeidsintensieve karakter van de thermoesthesiometrie, lijkt, mede naar eigen ervaring, de bepaling van de vibratiezin en het nagaan van de reflexen voorlopig nog een redelijk middel om de neuropathie op te sporen, zeker in de huisartspraktijk.

Om het vóórkomen van perifere neuropathie zo goed mogelijk vast te stellen in de kliniek, zou een combinatie van onderzoeksmethoden de voorkeur verdienen.¹⁹⁹

De thermoesthesiometrie, die de functie van de dunne ongemyleiniseerde vezels meet, zou daarbij aangevuld kunnen worden met een bepaling van geleidingssnelheden.

Volgens het onderzoek van Bertelsmann¹⁹⁹ zou voor deze laatste de

H-M-intervalmeting de voorkeur verdienen, waarbij de dikkere gemyleiniseerde vezels worden gemeten.

7.5.c.2. De autonome neuropathie.

– De Inspiratie-Expiratie test (I.E. test).

Er is een significant verschil geconstateerd tussen groep D. en C. bij gebruik van deze test, die stoornissen in de parasympathicusfunctie objectieveert. De prevalentie, 41% gestoorde I.E. test bij de totale diabetesgroep is wat hoger dan de getallen die in een ander onderzoek worden opgegeven (20%-40%).²¹²

De test is vooral bij de oudere diabetespopulatie frequent afwijkend, doch dit geldt eveneens voor de oudere controlegroep. Het significante verschil tussen D. en C. wordt zowel boven als onder de 70 jaar gevonden.

Gezien de moeilijkheden om de prevalentie van perifere neuropathie vast te stellen (afhankelijkheid van meetmethoden bij ontbreken van een "gouden standaard" in de bepaling) is er van afgezien een correlatie te bepalen tussen perifere en autonome neuropathie.

– **De bloeddrukrespons bij het opstaan (orthostatische hypotensie).**

Alleen in de leeftijdsgroep t/m 70 jaar wordt bij deze test een statistisch significant verschil gevonden tussen groep D. en C.

Boven de 70 jaar wordt orthostatische hypotensie ook nog al eens gevonden in de controlegroep, iets wat ook uit klinische ervaring bekend is. Stoornis in het aanpassen van de bloeddruk bij opstaan is een uiting van gestoorde sympathicusfunctie.

Sympathicusstoornissen treden later in het verloop van de autonome neuropathie op dan parasympathicusstoornissen. ²¹⁶

Het feit dat een orthostatische hypotensie zeldzamer dan een gestoorde I.E. test voorkomt lijkt hiermee in overeenstemming te zijn.

Bij de interpretatie van de resultaten dient wel aangetekend te worden dat de bloeddruk bij voornoemde test "direct" na het opstaan is gemeten en niet na een vast aantal minuten.

7.5.c.3. De diabetische voetafwijkingen.

De lichte, merendeels door autonome neuropathie bepaalde, voetafwijkingen zijn zeker niet specifiek voor diabetes mellitus. Ook in de controlegroep worden dit soort afwijkingen beschreven. Het percentage lichte voetafwijkingen in de diabetesgroep (28%) is laag vergeleken met gegevens uit de literatuur. Rutten vond wel 80% lichte voetafwijkingen ⁴; een Finse studie komt tot 40%-60% lichte voetafwijkingen. ²¹⁷

In deze laatste genoemde onderzoeken worden echter veel, moeilijk van het normale af te grenzen afwijkingen, op zeer subjectieve gronden toegekend aan de "diabetische voet". Iedere nagel- respectievelijk eeltafwijking wordt bijvoorbeeld tot de diabetesafwijkingen gerekend.

Ernstige diabetische voetafwijkingen zoals een ulcus en een uitgebreide infectie zijn in ons onderzoek relatief zeldzaam: 3%-4%. Boven de 70 jaar lijken er iets meer ernstige diabetische voetafwijkingen te zijn, doch de aantallen zijn zeer klein. Het getal 3%-4% stemt overeen met het percentage dat Crebolder opgeeft, eveneens 4%. ²¹⁸ In de reeds genoemde Finse studie wordt voor ernstige voetafwijkingen juist weer een lager percentage opgegeven namelijk 0,9%. ²¹⁷

Bij de consensusbespreking van diabetische voetafwijkingen werd uitgegaan van een geschat percentage min of meer ernstige voetafwijkingen: 10%. ²²¹

Een amputatie werd slechts éénmaal in de diabetesgroep van ons onderzoek aangetroffen en ook éénmaal in de controlegroep.

Naar aanleiding van dit eenmalig voorkomen en de omvang van de onderzochte groep is het niet goed mogelijk een generaliserende uitspraak te doen, al wordt het betrekkelijk zelden voorkomen van amputaties bij D.M. type II ook elders vermeld. ¹³⁷

7.5.d. De diabetische retinopathie en maculopathie.

7.5.d.1. De visus.

Er is geen verschil tussen de twee onderzochte groepen als het de (gemiddelde) visuswaarden betreft. Dit is opvallend omdat er bij de totale diabetesgroep in 4% van de gevallen sprake is van een ernstige proliferatieve retinopathie. Een verklaring is hiervoor niet aanwezig, al viel wel een redelijk aantal gevallen van seniele maculopathie in de oudere controlepopulatie op (naar subjectieve indruk meer dan bij de diabetesgroep).

7.5.d.2. De fundusafwijkingen.

– De fundusfoto's: kwaliteit en betrouwbaarheid.

Het feit dat 33% van de polaroid-fundusfoto's van matige kwaliteit is en 63% van goede tot uitstekende kwaliteit is, komt overeen met publikaties over de waarde van de funduscamera uit de laatste jaren.

De eerste publikaties over de CR3-45-NM Camera uit 1985 laten ongeveer dezelfde cijfers zien wat betreft de kwaliteit en bruikbaarheid: 4% onbruikbaar; 22% slecht tot matig; 74% redelijk goed tot zeer goed. ^{320,321.}

Als latere publikaties tot minder goede resultaten komen, worden de volgende aanbevelingen opgesteld om een goede bruikbaarheid en betrouwbaarheid te bereiken ^{322,323.}:

- een technisch goede fotograaf moet de opnames maken.
- er moet altijd voldoende verwijding plaatsvinden.
- een getrainde (oog)arts moet de opnames beoordelen.

Aan deze voorwaarden werd in ons onderzoek voldaan. Een centrale fundusfoto lijkt voldoende omdat zeker bij D.M. type II de meeste afwijkingen rond de papil en de macula zijn gelokaliseerd. ^{283.}

Dit onderzoek werd niet opgezet om de bruikbaarheid van de CR3-45-NM Camera in alle aspecten te testen. Toch is uit de resultaten wel een aantal gegevens over de mogelijke waarde duidelijk:

- De centrale polaroid-fundusfoto lijkt in een aantal gevallen meer op te sporen dan de ophthalmoscopie in dit onderzoek (zie kruistabel 6.75.). Volgens een Engels onderzoek van Ryder et al. ^{320,321.} zou polaroid-fundusfotografie zelfs 43% meer retinopathie opsporen. Dat in een aantal gevallen (15%) de polaroid-fundusfotografie fout-positieve diagnoses oplevert, blijkt uit onderzoek van v.d. Kar. ^{324.}
- De centrale fundusfoto laat een goede overeenkomst zien tussen de beoordeling op grond van deze foto en al bekende beschrijving door een oogarts, vaak gebaseerd op een fluorescentie-angiogram (F.A.G.) (kruistabel 6.76.). Het F.A.G. blijft echter de gouden standaard en brengt met name vroege lekkage veel beter aan het licht. ^{321.}

- De variatie in de beoordeling van de polaroid-fundusfoto's tussen de verschillende waarnemers is bij enige training zeer beperkt (Kappawaarde 0,87).

Op grond van bovenstaande feiten lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat de polaroid-funduscamera geschikt is voor screening op maculopathie en retinopathie. In deze conclusie moet wel het feit worden betrokken, dat de polaroid-foto vergeleken is met de ophthalmoscopische beoordeling van één getrainde onderzoeker (S.V.) en er in ruwweg de helft van de gevallen vergelijking mogelijk was met een beschrijving van een oogarts, in een aantal gevallen weer gebaseerd op een F.A.G.

In een recent verschenen dissertatie (v.d. Kar)³²⁴ is de waarde van de funduscamera als screeningmethode op diabetische retinopathie in de huisartspraktijk onderzocht. Daarin is de conclusie dat er sprake is van een zeer betrouwbare methodiek.

Vastgesteld wordt dat de methode een hoge negatief voorspellende waarde (97%) heeft en een aanvaardbare positief voorspellende waarde (85%) heeft. Dat wil zeggen dat een aantal patiënten ten onrechte op basis van de fundusfoto wordt geacht retinopathie te hebben. Daarentegen constateert v.d. Kar dat men geen of hoegenaamd geen geval van retinopathie zal missen. De camera is echter niet geschikt voor de oogarts om als leidraad voor coagulatietherapie te dienen; daarvoor is in veel gevallen het F.A.G. noodzakelijk.

- Retinopathie.

Opgemerkt dient te worden in eerste instantie dat voor de bruikbaarheid in de verwerking en voor de vergelijkbaarheid met andere studies, de gemiddelde prevalentie voor beide ogen samen in ons onderzoek wordt opgegeven als "de" prevalentie van retinopathie. Dit is mogelijk omdat linker en rechter oog in het algemeen weinig verschil (maximaal 15%) in funduspathologie vertonen.

Een niet onaanzienlijk deel van de patiënten met D.M. type II heeft in ons onderzoek enige vorm van retinopathie: 35%. Bij uitsplitsing naar leeftijd komt retinopathie iets meer voor onder de 70 jaar (39%) dan boven de 70 jaar (34%). Het verschil is echter niet significant. Ook komt de proliferatieve vorm meer voor onder de 70 jaar (echter kleine getallen).

De prevalentiecijfers in deze studie stemmen goed overeen met de getallen uit de literatuur. Deze zijn uitvoerig vermeld in tabel 4.2. (hoofdstuk 4.4.). Daarin worden getallen tussen 15,8% en 77,8% opgegeven sterk afhankelijk van de duur van de diabetes. Bij een gemiddelde bekende duur van D.M. van 7-10 jaar ligt de prevalentie in deze tabel echter ongeveer op 35%. In dezelfde tabel staan ook de prevalentiecijfers vermeld voor de proliferatieve vorm, ongeveer 4% bij een diabetesduur van ± 10 jaar. Dit komt redelijk overeen met de getallen in ons onderzoek: 3%-6% proliferatieve retinopathie, afhankelijk van de leeftijdscategorie.

- Maculopathie.

De prevalentie van de maculopathie in dit onderzoek (14% in de totale groep) is lager dan de 20%-25% vermeld in ander onderzoek (zie hoofdstuk 4.4.c.).^{232,233}

De prevalentie is iets hoger bij de groep onder de 70 jaar (16%) en iets lager bij die boven de 70 jaar (12%), doch het verschil is niet significant.

Een groot probleem bij cijfers ten aanzien van maculopathie is de onduidelijkheid in de literatuur wat in de definiëring tot de maculopathie wordt gerekend. Bovendien is het met een normale fundusfoto evenals ophthalmoscopie soms uiterst moeilijk waar te nemen of er sprake is van macula-oedeem. Dit laatste is op het F.A.G. juist erg goed zichtbaar.

– **Correlatie tussen retinopathie en bekende duur van de diabetes mellitus.**

Uit tabel 6.82 en de berekende correlatie (r_s : 0,44 O.D.; r_s : 0,56 O.S.) blijkt dat er een goede samenhang bestaat tussen de duur van de D.M. en het voorkomen van retinopathie. Dit gegeven is ook in de literatuur menigmaal beschreven.^{11,238,250.} Het blijkt dat er een scherpe toename is in de prevalentie van retinopathie bij een diabetesduur > 10 jaar; het voorkomen van retinopathie ligt dan in de grootte-orde van 60% tot 70%. Bij een kortere duur (< 10 jaar) ligt de prevalentie in de grootte-orde van 20% tot 25%. Dit verschijnsel van een scherpe stijging van de prevalentie van de retinopathie bij diabetesduur boven de 10 jaar werd voor type II patiënten ook door Nathan et al. en Klein et al. beschreven.^{5,70,250.}

Zoals reeds eerder werd gesteld, is de prevalentie van retinopathie nauwelijks verschillend in de subgroepen onder en boven de 70 jaar. Ook in deze subgroepen doet zich hetzelfde verschijnsel voor van een sterke toename in fundusafwijkingen bij een diabetesduur van meer dan 10 jaar (zie tabel 6.83).

Uit tabel 6.82 valt te extrapoleren dat de kans groot is dat de meeste retinopathie boven de 70 jaar aanwezig is bij een diabetes die al voor het zeventigste jaar aan het licht kwam.

7.6. De complicaties bij de leeftijdscategorieën onder en boven de 70 jaar; samenvattende opmerkingen.

Bij een aantal van de late complicaties is de tendens waarneembaar, dat de complicatie bij de diabetesgroep onder de 70 jaar significant meer aanwezig is ten opzichte van de controlegroep, doch dat boven de 70 jaar dit verschil tussen de diabetes- en controlegroep aanzienlijk minder is en vaak niet meer significant. Dit valt vooral te signaleren bij de ischaemische hartaandoeningen, doch ook bij de microalbuminurie en de neuropathie.

Bij ischaemische hartaandoeningen neemt de prevalentie bij de diabetesgroep wel enigszins (door de factor leeftijd) toe, doch de stijging in afwijkingen bij de controlegroep is boven de 70 jaar sterker, waardoor het onderlinge verschil niet meer significant wordt.

Bij microalbuminurie is de prevalentie in de diabetesgroep boven de 70 jaar zelfs iets lager dan deze is in de groep onder de 70 jaar. Bij de controlegroep komt microalbuminurie echter vooral voor boven de 70 jaar en is de prevalentie zo hoog, dat het verschil met de diabetesgroep niet meer significant wordt.

Ook bij de vibratiezin, de temperatuurszin en de bloeddrukrespons bij opstaan is dezelfde tendens aanwezig; het verschil tussen de diabetes- en controlegroep boven de 70 jaar is daar niet meer significant.

Bij de perifere vaatafwijkingen en reflexafwijkingen is enige neiging tot hetzelfde patroon aanwezig, doch boven de 70 jaar blijkt het verschil nog wel significant.

Bij de proteinurie en de I.E. test is bovengenoemde neiging, het verdwijnen van verschillen tussen de diabetes- en controlegroep bij stijging van de leeftijd, echter niet aanwezig.

De retinopathie, een complicatie die (vrijwel) alleen bij diabetes voorkomt, heeft geen significant verschil in het voorkomen onder en boven de 70 jaar. Er zijn misschien iets minder afwijkingen, met name de proliferatieve, boven de 70 jaar doch de getallen zijn in dit onderzoek erg klein.

De vraag rijst wat de verklaring kan zijn voor dit patroon van late complicaties bij diabetes mellitus type II:

- Er is geen verschil in bekende duur van de D.M. dat dit kan verklaren; immers deze is onder en boven de 70 jaar gemiddeld hetzelfde.
- Wel is de glucoseregeling boven de 70 jaar significant beter in de diabetesgroep. Dit zou een deel van het verschil kunnen verklaren, al blijft de vraag waarom juist de groep boven de 70 jaar een betere glucoseregeling heeft.
- Cholesterolwaarden zijn onder en boven de 70 jaar hetzelfde bij vergelijking van de diabetes- en de controlegroep. Het HDL-cholesterol is ongunstiger in de diabetesgroep boven de 70 jaar ten opzichte van de controlegroep, terwijl de triglyceriden eveneens hoger zijn in de diabetesgroep boven de 70 jaar.

Door dit patroon van afwijkingen wordt het verschil in cardiovasculaire en andere pathologie van groep D. ten opzichte van groep C. onder en boven de 70 jaar echter niet verklaarbaar.

Er zijn echter nog andere mogelijkheden die het patroon van de complicaties onder en boven de 70 jaar zouden kunnen verklaren:

- Eén van deze is de mogelijkheid dat een aantal diabetespatiënten reeds door het ontwikkelen van complicaties (vooral cardiovasculair) op jongere leeftijd is overleden. Daardoor wordt de oudere groep diabetespatiënten relatief gezonder omdat de diabeten met een slechte gezondheidstoestand reeds zijn overleden. Enigszins in overeenstemming hiermee is ook het gegeven dat de gemiddelde duur van de diabetes mellitus in de groep boven de 70 jaar gelijk is aan die onder de 70 jaar. Te verwachten was dat juist boven de 70 jaar er relatief meer patiënten met een langere diabetesduur zouden voorkomen.
- Meer speculatief is de mogelijkheid dat diabetes mellitus (type II), op oudere leeftijd ontstaan, een milder beloop qua complicaties heeft. Hiervoor is echter geen bewijs te leveren in deze studie.
- Voor de macrovasculaire afwijkingen zou het ook zo kunnen zijn dat diabetes als risicofactor in het niet valt bij de factor leeftijd.

Een antwoord op deze belangrijke vragen kan in feite echter alleen worden verkregen door een prospectieve studie. Hierin wordt onder andere meer inzicht verkregen in de sterfte van de diabetesgroep.

De tendens, dat de groep met D.M. type II op oudere leeftijd in een aantal opzichten gaat gelijken op de populatie zonder diabetes, werd ook beschreven in het al eerder genoemde onderzoek van Panzram en Dorman.^{8,117} Ook in een artikel van Tattersall wordt hetzelfde geconstateerd.⁴⁴ Alle voornoemde auteurs beperken zich echter vooral tot de cardiovasculaire problematiek. De Framingham Study bevestigt onze waarneming dat retinopathie op oudere leeftijd niet veel minder voorkomt.²⁴⁸

Wat dat betreft lijkt diabetes mellitus type II op oudere leeftijd geen milder karakter te hebben.

Samenvattende opmerkingen bij hoofdstuk 7.5. en 7.6.

7.5.a. Macrovasculaire complicaties.

- Hypertensie komt bij de diabetesgroep ten opzichte van de controlegroep niet vaker voor, wat afwijkt van het grootste deel van de literatuur. Ditzelfde patroon geldt in grote lijnen voor de lipiden, cholesterol en HDL-cholesterol, al is daarover de literatuur minder eenstemmig.
- Ischaemische hartaandoeningen komen bij de groep D.M. type II significant meer voor onder de 70 jaar. Daarboven verdwijnt dit verschil met de controlegroep en wel vooral door een forse toename van aandoeningen in de controlegroep. Slechts weinig literatuur blijkt hierover beschikbaar te zijn.
- Ook perifere arteriële vaatafwijkingen komen meer voor bij de diabetesgroep ten opzichte van de controlegroep.

7.5.b. Nefropathie.

- Microalbuminurie komt bij 42% van de diabetesgroep voor en bij 22% van de controlegroep. Onder de 70 jaar is echter het verschil tussen de twee groepen het duidelijkst, terwijl het verschil verdwijnt boven de 70 jaar. De prevalentiecijfers stemmen overeen met de literatuur.
- Proteinurie komt eveneens meer voor in de diabetesgroep; de 16% prevalentie komt overeen met de literatuur.
- Serumkreatinine als maat voor de glomerulusfiltratie is in de diabetes- en controlegroep gemiddeld gelijk. Bevestigd wordt het zelden optreden van nierinsufficiëntie bij D.M. type II.

7.5.c. Neuropathie en diabetische voetafwijkingen.

- Perifere neuropathie komt op basis van thermoesthesiometrie, bepaling van vibratiezin en reflexen bij $\pm 50\%$ van de diabetespatiënten voor. Boven de 70 jaar is het verschil met de controlegroep minder groot en deels niet meer significant.

De prevalentiecijfers voor perifere neuropathie verschillen echter, afhankelijk van de onderzoeksmethoden. Een "gouden standaard" voor de bepaling is niet aanwezig. Aangezien thermoesthesiometrie arbeidsintensief is en ook volgens de literatuur nog onvolkomenheden heeft, kan worden volstaan met de bepaling van de vibratiezin en de reflexen.

- Autonome neuropathie, gebaseerd op de I.E. test en het vaststellen van orthostatische hypotensie, komt meer voor bij de diabetespopulatie. De cijfers van een gestoorde I.E. test ($\pm 40\%$) stemmen overeen met de literatuur.
- Ernstige diabetische voetafwijkingen als ulcus en ontsteking komen relatief zeldzaam voor (4%), wat ook in andere publikaties werd gevonden.

7.5.d. Retinopathie en maculopathie.

- De gebruikte CR3-45-NM polaroid camera blijkt een goed screeningsmiddel te zijn voor het opsporen van retinopathie bij D.M. type II patiënten.
- De prevalentiecijfers van retinopathie zijn vrij hoog (35%), doch komen overeen met die in ander onderzoek. Er blijkt geen verschil te zijn in prevalentie van retinopathie in de groepen onder en boven de 70 jaar.
- Retinopathie hangt duidelijk samen met de bekende duur van D.M.; een sterke stijging in prevalentie treedt op bij een duur van > 10 jaar. Dit laatste is ook elders beschreven.

7.6. Het verschil in de prevalentie van complicaties onder en boven de 70 jaar.

Er is een tendens dat een aantal complicaties boven de 70 jaar een prevalentie krijgt die niet significant verschilt van wat gevonden werd in de controlegroep. Dit geldt vooral voor de cardiovasculaire complicaties, de microalbuminurie en de neuropathie. Een zekere verklaring hiervan is niet exact aan te geven. Dit zal vanuit een prospectieve studie moeten komen.

HOOFDSTUK 8.

Conclusies uit het onderzoek voor de gezondheidszorg als geheel en voor de zorg van de huisarts.

In de inleiding (hoofdstuk 1.2. en 1.3.) werd de vraagstelling van dit onderzoek aangegeven: gegevens verkrijgen over behandeling, controle, metabole instelling en de prevalentie van late complicaties bij D.M. type II. De antwoorden op de vragen zijn terug te vinden in hoofdstuk 7.3. tot en met 7.5.

In dit hoofdstuk 8 zal de relevantie van deze gegevens voor de gezondheidszorg als geheel en voor de zorg van de huisarts worden besproken. Besloten wordt met enkele opmerkingen ten aanzien van de mogelijke gevolgen bij een toenemende vergrijzing van de Nederlandse bevolking.

8.1. Conclusies ten aanzien van controle, behandeling en metabole regeling.

8.1.a. De diabetescontrole.

– De gehanteerde parameter voor de diabetescontrole.

De parameter voor de glucoseregeling bleek in ons onderzoek willekeurig te zijn: nu eens de nuchtere dan weer de niet nuchtere bloedglucose, terwijl de HbA1c-bepaling zeldzaam werd toegepast en dan alleen nog door de specialist.

In hoofdstuk 7.3.c. werd al aangegeven dat de nuchtere glucose één van de beste en goedkoopste parameters voor de metabole regeling van D.M. type II is, zeker bij de behandeling met dieet en orale middelen.^{267.271.301.} Ook vermeld werd in dat hoofdstuk het voordeel van de HbA1c-bepaling, namelijk de samenhang met de gemiddelde glucosewaarde 8-12 weken voorafgaande aan de bepaling en de ongevoeligheid voor een slechts kortdurend goed volgen van dieet en medicatie door de patiënt.^{270.302.} Een nadeel van het HbA1c is, dat het geen inzicht geeft in de actuele regeling, de waarden niet direct bekend zijn op het spreekuur (bij gebruik van reflectometer) en de kosten hoger zijn.

Omdat uit ons onderzoek blijkt dat er geen uniforme parameter door de huisarts voor de glucoseregeling gehanteerd wordt en op grond van de literatuur standaardisatie wel gewenst is, lijkt het, mede ook door het kostenaspect, aangewezen de nuchtere glucose als routinebepaling in te voeren, ondanks een aantal nadelen die eraan kleven. Zonodig kan, zeker bij twijfels over het werkelijk volgen van dieet en medicatie, de nuchtere glucose met de HbA1c-bepaling worden aangevuld.^{267.302.} Aan deze laatste bepaling, die van het HbA1c, zal men vooral ook bij de insulinegebruikende type II patiënt (naast overigens ook de nuchtere glucose voor de momentane regeling!) behoefte hebben.

– De frequentie van de diabetescontrole.

De frequentie van de diabetescontrole (74% eens per 3 maand) was in ons onderzoek niet slecht vergeleken met wat beschreven wordt in Engels onderzoek (40%-50% eens per 3 maand; Kratky ³⁰⁴, Day et al. ³⁰⁵, Wilkes et al. ³⁰⁹). Toch lijkt het zinvol de trouw in de controle nog te verbeteren, omdat van de 26% die de arts niet regelmatig bezocht, verreweg het grootste deel (90%) nooit enige controle van de diabetes had. Overigens was er bij de groep, die nauwelijks voor diabetescontrole kwam, in ons onderzoek geen significant slechter HbA1c vergeleken met de groep die wel regelmatig gecontroleerd werd (HbA1c 9,0% vs. 8,7%; $P = 0,42$). Uit het genoemde Engelse onderzoek echter kwam een slechtere metabole instelling naar voren bij de groep die nooit voor diabetes gecontroleerd werd. Uit ditzelfde onderzoek ^{304.305.309}. bleek ook dat één van de methoden om de compliance in de controle te verbeteren een (afpraak)sprekkuur van de huisarts was, waarbij de patiënt periodiek wordt terugbesteld en de patiënt, die niet verschijnt, zonodig aan de afspraak wordt herinnerd.

Praktijkorganisatorische maatregelen zullen verder nog in hoofdstuk 9 worden uitgewerkt.

– De plaats van de diabetescontrole (huisarts en/of internist).

Behalve de patiënten die insuline gebruikten, was in de onderzochte praktijken vrijwel iedereen onder controle van de huisarts.

Gezien de in hoofdstuk 7.3.c. weergegeven literatuur is dit enigszins uitzonderlijk. Geconcludeerd kan wel worden dat afspraken zoals te Zwolle met de internisten werden gemaakt (diabetescontrole in principe, zeker bij patiënten zonder insulinetherapie bij de huisarts) in de praktijk worden nagekomen. Zodoende kan hetgeen gesteld wordt in het Basistakenpakket: controle van alle patiënten met D.M. type II die geen insuline gebruiken door de huisarts, ook realiteit worden. ¹⁶

8.1.b. De oogheelkundige controle.

Veel minder goed dan bij de controle van de diabetes blijkt het in ons onderzoek gesteld te zijn met de controle op de fundusafwijkingen. Het percentage (50%) staat niet op zichzelf, doch wordt ook in ander onderzoek vermeld. ^{1.324}

Moor et al. kwamen zelfs tot de conclusie dat in hun onderzoek slechts 37% van de diabetespatiënten eens in de 3 jaar de oogarts bezocht. ³⁵¹

In ons onderzoek bleek de prevalentie van retinopathie in de groep die geen regelmatige oogheelkundige controle onderging niet significant te verschillen van de groep die wel regelmatig oogheelkundig gecontroleerd werd (32% vs. 38%; $P = 0,30$). Het feit, dat 4 van de 68 patiënten uit de niet oogheelkundig gecontroleerde groep direct coagulatie nodig hadden, wekt verontrusting (zie 7.3.c.).

Geconcludeerd kan worden dat in dit opzicht veel verbeterd moet worden. Daartoe zouden de huisarts, internist en oogarts een protocol moeten afspreken en moeten volgen, waarbij gecontroleerd wordt of de patiënt ook werkelijk terugkomt.

Deze laatste opmerking gebaseerd op grond van literatuur ³⁰⁴ en eigen ervaring, maakt goede registratie en documentatie noodzakelijk.

Een goed Nederlands protocol is recent door Oosterhuis beschreven.²⁸³

De controlefrequentie, die in dit protocol aangegeven wordt, is éénmalig oogheelkundige controle per twee jaar bij geen of een zeer licht beginnende vorm van background-retinopathie en frequenter bij een verder gevorderde retinopathie.

Bij D.M. type II dient volgens dit protocol direct al na de ontdekking van de ziekte oogheelkundige controle plaats te vinden. De oogheelkundige controle zou eventueel door de huisarts zelf goed kunnen worden verricht. Bekend is uit ander onderzoek dat de huisarts in principe zelf de fundus goed kan beoordelen, doch dat hij dit in het algemeen niet als zijn taak ziet en dat zijn ervaring daarin onvoldoende is.^{17,251}

Een goede oogheelkundige controle zal een toename in de belasting van de oogheelkundige zorg in Nederland betekenen. (zie hoofdstuk 8.2.a.)

8.1.c. De metabole regeling.

– Algemene conclusies.

De metabole regeling was in ons onderzoek op grond van de opgestelde criteria matig; vooral bij de diabetespopulatie onder de 70 jaar. Deze matige glucoseregeling werd overigens ook in veel ander Nederlands en buitenlands onderzoek gevonden (tabel 7.1.).

Duidelijke aanwijzingen zijn er op grond van een toenemende hoeveelheid publikaties dat goede metabole controle ook bij de type II D.M. zin lijkt te hebben, al is de discussie over betekenis van perfecte glucoseregeling nog niet beëindigd.^{327,328,350}

Omdat een goede instelling vooral zin lijkt te hebben op jongere leeftijd en bij korter bestaan van D.M., is het belangrijk juist in deze groep optimale glucoseregeling na te streven.^{15,111}

In Engeland bleek door een aantal praktijkorganisatorische maatregelen (onder andere het opzetten van miniklinieken, een soort eerstelijns poliklinieken) en aandacht, het HbA1c duidelijk te dalen.^{299,337} Ook uit cijfers van Crebolder blijkt dat gerichte aandacht en een goed georganiseerd diabetessprekuur een redelijke instelling van de patiënt met D.M. type II tot gevolg te hebben³, beter in ieder geval dan in ons onderzoek werd gevonden.

De conclusie uit ons onderzoek is dus dat een betere metabole instelling vooral in de diabetesgroep onder de 70 jaar moet worden bereikt. Gewichtsreductie is daarbij ook een belangrijke factor, omdat (uit ons onderzoek) blijkt dat juist onder de 70 jaar overgewicht bij de diabetesgroep veel voorkomt.

In een aantal gevallen zal bij het nastreven van een goede metabole instelling een overschakeling naar insuline moeten plaatsvinden.

Dit wordt in de volgende paragraaf besproken.

– Wenselijke overschakeling naar insuline.

Uitgaande van de hoofdstuk 6.1.6. genoemde criteria (HbA1c > 10%, Queteletindex < 30 kg/m² en "uitbehandeld" zijn met orale medicatie), blijkt dat om een goede metabole instelling te bereiken 16% van onze patiënten onder de 70 jaar beter op

insuline kan worden ingesteld. Dit zou dan voor Nederland kunnen inhouden dat er op korte termijn $\pm$ 16.000 insulinegebruikende patiënten met type II D.M. bijkomen. Deze zullen ook blijvend met insuline worden behandeld! Nog niet daarbij gerekend zijn dan de oudere patiënten die eventueel op grond van hun klachtenpatroon (moeheid, dorst) beter met insuline kunnen worden behandeld.

De laatste jaren is onderzoek gepubliceerd dat tot dezelfde conclusies kwam. In Rotterdam kwam de internist Jonker tot de conclusie dat voor een goede instelling in de huisartspraktijk 20% van de patiënten met D.M. type II overschakeling naar insuline nodig had.³⁴⁰ Hij verrichtte zijn onderzoek in een aantal huisartspraktijken en gebruikte vergelijkbare criteria om insulinetherapie toe te passen als bij ons onderzoek waren opgesteld. De populatie-opbouw was overigens, zoals reeds werd aangegeven in hoofdstuk 7.1., niet geheel vergelijkbaar.

In een recent artikel in de British Medical Journal wordt gewag gemaakt van het feit dat de arts bij patiënten met D.M. type II vaak veel te terughoudend is om hen in te stellen op insuline.³³⁰

Nederlandse literatuur van recente datum brengt eveneens de betekenis van het tijdig overschakelen naar insuline naar voren (Wolffenbuttel et al.³²⁹, Razenberg³⁴³). Daarin wordt ondermeer gesteld dat het instellen op insuline, eventueel tijdelijk, voordelen heeft in de vorm van een verbetering in de betacelfunctie en een verbetering van de perifere insulineresistentie zodat goede glucoseregeling (weer) mogelijk is.

Het gevolg van meer gebruik van insuline is een toename in kosten van de gezondheidszorg en een grotere belasting voor de tweede lijn. Immers een klinische, eventueel een poliklinische, instelling op insuline zal moeten plaatsvinden. Het gevolg is dat een groter deel van de patiënten met D.M. type II alsnog bij de internist onder controle komt, tenzij er afspraken gemaakt worden tussen de huisarts en de internist om deze patiënten terug te verwijzen. Bij stabiel ingestelde patiënten met D.M. type II zou de huisarts na instelling op insuline de controle weer kunnen overnemen, mits hij voldoende kennis over en ervaring met insulinetherapie heeft. Dat dit mogelijk is bleek uit eigen ervaring en uit een onderzoek van Singh et al. in Engelse miniklinieken.³³⁷

– De glucoseregeling van de oudere diabetespatiënt en het karakter van de diabetes op oudere leeftijd.

In het algemeen wordt op oudere leeftijd een scherpe controle minder nagestreefd.^{15,111} Eén van de redenen daarvoor is het feit dat mogelijke voordelen niet opwegen tegen potentiële nadelen als hypoglycaëmieën bij insulinegebruik, die met name op oudere leeftijd een grotere kans op cerebrale schade zouden geven.³³⁰

Andere argumenten, die worden aangevoerd voor een minder scherpe regeling op oudere leeftijd zijn de (veronderstelde) beperkte levensverwachting en het feit dat het vaak vele jaren duurt voordat een late complicatie zich ontwikkelt.⁴⁴ Dit laatste feit komt ook in ons onderzoek in zekere mate naar voren bij de retinopathie: pas bij een diabetesduur van meer dan tien jaar neemt de prevalentie duidelijk toe. Daardoor is het waarschijnlijk dat een groot deel van de retinopathie bij de groep boven de 70 jaar het gevolg is van D.M. die al onder de 70 jaar aan het licht kwam.

Uit ons onderzoek blijkt verder dat op oudere leeftijd het voorkomen van cardiovasculaire complicaties gelijk aan het worden is aan de prevalentie bij de populatie zonder D.M. Dit werd ook in ander onderzoek gevonden ^{44,117,331} en de mogelijke verklaring daarvoor (onder andere het missen van de patiënten die reeds zijn overleden) is reeds uitvoerig in hoofdstuk 7.6. besproken. Omdat cardiovasculaire complicaties niet samenhangen met de metabole regeling, is uit dat oogpunt scherpe instelling op oudere leeftijd, maar overigens eveneens op jongere leeftijd, niet geboden (zie hoofdstuk 4.1).

Toch wordt in een recent artikel van Morley et al. wel een zeer goede glucoseregeling op oudere leeftijd bepleit. ³²⁵

In dit kader dient men zich te realiseren dat de levensverwachting van een man van 65 jaar altijd nog 14 jaar is en van een vrouw 17 jaar, terwijl een man van 80 jaar een levensverwachting van 7 jaar en een vrouw dan een levensverwachting van 8 jaar heeft. ⁵⁷ De ontwikkeling van late complicaties, die de kwaliteit van het leven beïnvloeden, is op oudere leeftijd dus wel zeer goed mogelijk. De praktijk op dit moment is echter nog steeds, dat de instelling op oudere leeftijd minder scherp is en dat pas klachten als moeheid, dorst en slecht welbevinden een indicatie voor insulinetherapie vormen. ^{332,333}

Overigens houdt het mogelijk minder grote belang van goede metabole controle op oudere leeftijd zeker *niet* in dat de bewaking van complicaties ook minder intensief mag zijn. ³²⁵

Op oudere leeftijd (> 70 jaar) is de prevalentie van de retinopathie en de diabetische voetafwijkingen even hoog als op jongere leeftijd (≤ 70 jaar). Dit feit komt duidelijk in ons onderzoek naar voren. Helaas is vergelijkbaar onderzoek, dat dit aspect weergeeft, in de literatuur niet aangetroffen.

8.2. Conclusies ten aanzien van de late complicaties.

8.2.a. De retinopathie.

Uit het onderzoek blijkt dat retinopathie ook bij type II D.M. relatief veel voorkomt en in feite de belangrijkste complicatie bij deze vorm van diabetes is (35% prevalentie). Een deel van de patiënten met deze afwijking (40%) blijkt door het (vrijwel) ontbreken van oogheelkundige controle nog niet bekend te zijn. Op oudere leeftijd is de prevalentie vrijwel hetzelfde als bij de diabetesgroep onder de 70 jaar. In beide gevallen komt retinopathie in veel sterkere mate voor bij patiënten die al een langere duur (> 10 jaar) diabetes hebben.

Juist bij de retinopathie heeft goede opsporing en bewaking zin, omdat uit diverse studies, onder andere de Diabetic Retinopathy Study (1976-1978) ^{231,251,334}, is gebleken dat het behandelen van macula-oedeem en van pre-proliferatieve en vroeg-proliferatieve stadia van retinopathie zin heeft. Door de behandeling met xenonboog en lasercoagulatie is het aantal gevallen van blindheid met zeker 50% terug te brengen. Dit coaguleren moet dan wel worden verricht voordat een belangrijke visusdaling optreedt: bij een visus $> 6/36$ (of bij maculopathie zelfs $> 6/12$) is het te verkrijgen effect het grootst. ⁴⁴

Screening op retinopathie en behandeling van retinopathie kan nog sterk verbeterd worden. Dit betekent dan wel dat de belasting voor de oogheeskundige zorg in Nederland aanzienlijk zal toenemen.

Gebaseerd op de resultaten van ons onderzoek zal bij optimale controle het aantal patiënten, dat de oogarts regelmatig bezoekt, verdubbelen. Omdat in de groep die nieuw onder controle komt de retinopathie in iets mindere mate voorkomt dan in de groep die reeds onder controle is, zal de tijdsduur eraan besteed (en ook het aantal controles) niet volledig verdubbelen.

Ditzelfde geldt voor de lichtcoagulaties; deze zullen wel toenemen, doch niet tot het tweevoudige.

Consequentie voor de huisarts van de belangrijke positie die retinopathie onder de complicaties inneemt, is dat hij opsporing van deze afwijking, meestal door verwijzing naar de oogarts, als één van de belangrijkste punten in het periodiek onderzoek moet zien. Als coördinator in de begeleiding van patiënten met D.M. type II is het naar eigen ervaring belangrijk dat de huisarts dan ook weet wat de fundusbeoordeling door de oogarts was en welke afspraken er zijn gemaakt over herbeoordeling van de fundus.

Toenemende belasting van de oogheeskunde kan het mogelijk in de toekomst noodzakelijk maken dat de huisarts (en paramedische hulpkrachten) een aantal taken van de oogarts overnemen.

Mogelijk kan ook bij een gewenste toename van de oogheeskundige controles de polaroid-funduscamera als screeningsinstrument betekenis krijgen. Eventueel zou dit een in het ziekenhuis aanwezige diagnostische faciliteit kunnen worden, die op dezelfde manier gebruikt wordt als nu de röntgendiagnostiek. Zowel in ons onderzoek als in dat van v.d. Kar ³²⁴ werd de bruikbaarheid hiervoor beschreven, mits aan een aantal voorwaarden is voldaan (zie hoofdstuk 7.5.d.).

8.2.b. De nefropathie.

Belangrijk gegeven uit ons onderzoek is de hoge prevalentie van microalbuminurie en proteinurie bij de diabetesgroep. Voor de gezondheidszorg is echter belangrijker dat D.M. type II in slechts een gering aantal gevallen leidt tot nierinsufficiëntie. In ons onderzoek was dit éénmaal het geval (1%); in de literatuur worden percentages tussen 2% en 5% opgegeven. ^{72.117} Ook hier dient aangetekend te worden dat in ons onderzoek de prevalentie van nierinsufficiëntie laag is, omdat mogelijk degenen die reeds zijn overleden worden gemist.

Ondanks het feit dat de D.M. type II populatie in Nederland groot is (200.000), zal het beroep dat wordt gedaan op intensieve zorg van internisten-nefrologen en op dialyse- c.q. transplantatievoorzieningen beperkt zijn. Dit dan in tegenstelling tot de situatie bij type I D.M. waar de kans (40%) op het ontstaan van ernstige nefropathie véél groter is. ^{190.191}

Het bepalen van microalbuminurie lijkt bij D.M. type II op grote schaal niet zinvol, omdat de voorspellende waarde voor het ontwikkelen van ernstige nefropathie bij type II D.M. laag is. Dit geheel in tegenstelling tot de situatie bij type I D.M., waar het bepalen van microalbuminurie juist wel van grote betekenis is (zie hoofdstuk 4.2.b.).

Misschien verandert dit in de toekomst, nu gebleken is dat de microalbuminurie (zelfs bij patiënten zonder diabetes), een hoge voorspellende waarde heeft ten aanzien van macrovasculaire afwijkingen en mortaliteit (Damsgaard ¹²⁸, Yudkin ³¹⁷). Het onderzoek, dat hierop wijst, is echter nog zo recent, dat alle consequenties van de bepaling in dit kader nog niet kunnen worden overzien.

Ondanks het feit dat een voortgang naar ernstige nefropathie met nierinsufficiëntie zelden voorkomt bij type II D.M., is bij dit type D.M. toch de controle op en de behandeling van een verhoogde bloeddruk zinvol. Uit de literatuur blijkt namelijk dat bij type II D.M. (gelijk aan de situatie bij type I D.M.) een goed gecontroleerde en eventueel behandelde hoge bloeddruk betekenis heeft voor het ontstaan en het voortschrijden van een nefropathie. ^{72.179.189}. Dit controleren van de bloeddruk is overigens, zowel bij diabeten als bij niet-diabeten, van belang in verband met de rol die hypertensie speelt bij cardiovasculaire complicaties.

Bij het periodiek jaarlijks onderzoek door de huisarts is de controle van deze bloeddruk dan ook een belangrijk punt. Van ondergeschikt belang bij dit periodiek onderzoek door de huisarts is de bepaling van microalbuminurie (zie boven), de bepaling van eiwit met de albustix (pas positief bij > 0,5 gr. eiwitexcretie/dag) en de bepaling van het serumkreatinine. In de fase waarbij de albustix positief is of het serumkreatinine verhoogd is, is behalve het reguleren van verhoogde bloeddruk, geen enkele gunstige beïnvloeding mogelijk. ⁷².

8.2.c. De neuropathie en de diabetische voetafwijkingen.

Volgens alle door ons gebruikte onderzoeksmethoden van de perifere neuropathie blijkt deze complicatie veel voor te komen. Anamnestic hebben echter weinig patiënten hinderlijke klachten. Het opsporen van perifere neuropathie is dan ook, zeker voor de huisarts, niet van groot belang. Dit geldt des te meer, omdat therapeutische consequenties afwezig zijn.

Uit ons onderzoek blijkt daarnaast, dat als dan toch onderzocht wordt op perifere neuropathie, geavanceerde onderzoekstechnieken als bijvoorbeeld de thermoesthesiometrie, zeer arbeidsintensief zijn en nogal wat onvolkomenheden bevatten. Gezien dit feit, dat ook in de literatuur wordt aangegeven ^{318.319}, lijken eenvoudige methoden van onderzoek als bepaling van reflexen en vibratiezin een niet zo veel slechtere keus. De essentiële factor, die bij dit alles een rol speelt, is het ontbreken van een "gouden standaard" voor diagnostiek.

Ook de bevindingen in ons onderzoek ten aanzien van de autonome neuropathie hebben geen belangrijke klinische consequenties.

Belangrijker dan voornoemde gegevens is het relatief geringe percentage ernstige diabetische voetafwijkingen: 4%, een getal dat ook in de literatuur wordt gevonden.³ Toch mag de conclusie niet zijn dat daarom de diabetische voet van beperkte betekenis is voor de gezondheidszorg, immers een ulcus of infectie betekent een grote en langdurige belasting voor deze zorg.^{44,344} Om deze ernstige complicatie te onderkennen en te voorkomen is een zeer regelmatige en uitvoerige inspectie van de voet een essentieel onderdeel van de begeleiding van de patiënt met D.M. type II.³⁴⁴ Het beoordelen van de voet bij heffen van het been en een test op de capillaire refill maken deel uit van dit onderzoek.

Op grond van het feit dat slechts éénmaal een amputatie in ons onderzoek voorkwam bij de diabetesgroep, mag niet de conclusie getrokken worden dat deze voetafwijkingen bij D.M. type II geen grote betekenis hebben. Zoals in hoofdstuk 7.5.c.3. reeds werd gesteld is het moeilijk een generaliserende uitspraak te doen gezien het éénmalig voorkomen van een amputatie en de beperkte omvang van de onderzochte groep. Het verkrijgen van exacte cijfers over de kans op amputatie bij D.M. type II patiënten vereist een onderzoek op grotere schaal, dat (nog) niet in Nederland is verricht.

8.2.d. de macrovasculaire afwijkingen.

Ischaemische hartziekten komen in dit onderzoek meer voor bij de groep met D.M. type II, vergeleken met de controlepopulatie. Dit is echter alleen het geval bij de "jongere" diabetesgroep onder de 70 jaar. Bij de populatie boven de 70 jaar is het verschil tussen de diabetes- en controlegroep echter (vrijwel) afwezig overeenkomstig ander onderzoek.^{8,117}

De duur van de diabetes en vooral de metabole instelling spelen bij de cardiovasculaire pathologie geen rol (hoofdstuk 4.1.). Ook al blijken in ons onderzoek de risicofactoren als bloeddruk, cholesterol en HDL-cholesterol niet sterk verschillend te zijn, toch is het gezien de literatuur van groot belang deze factoren goed te bewaken.⁷⁴ Deze risicofactoren, die ook in de bevolking zonder diabetes gelden, zijn de enige grootheden op cardiovasculair gebied die te beïnvloeden zijn. Dit houdt in dat de bloeddrukcontrole en behandeling, naast controle op en behandeling van verhoogd cholesterol, tot de zorg van de diabetespatiënt behoort.

Controle op en behandeling van verhoogde bloeddruk heeft bij D.M. type II daarom ook betekenis, omdat hypertensie waarschijnlijk eveneens een rol speelt bij het ontstaan en verergeren van nefro- en retinopathie.^{179,239}

Voor de andere nog niet genoemde risicofactor, het roken, is een mogelijke interactie met D.M. in de literatuur beschreven. Aangetoond is namelijk, dat bij een diabetespatiënt die rookt, de kans op complicaties extra toeneemt, meer nog dan bij een persoon zonder diabetes die rookt.³³⁵ Deze ongunstige factor voor macrovasculaire en mogelijk ook microvasculaire complicaties dient dan ook aandacht te krijgen in de educatie en de voorlichting van de patiënt met diabetes

Perifere arteriële vaatafwijkingen gebaseerd op palpatie van de (voet) arterieën, komen volgens het onderzoek meer voor bij de diabetesgroep. Tot claudicatioklachten blijkt dit echter niet zo vaak te leiden. Het aantal afwijkingen met klinisch relevante gevolgen lijkt dus toch redelijk beperkt te zijn.

Aangetekend moet hierbij wel worden dat palpatie van de voetarterieën bij het afwezig zijn van pulsaties een beperkte waarde heeft, gezien de niet zo grote voorspellende waarde (zie hoofdstuk 7.5.a.4.).

8.3. Enkele opmerkingen, op basis van het onderzoek, ten aanzien van het effect van vergrijzing van de bevolking.

De patiëntengroep met D.M. type II zal door de vergrijzing van de Nederlandse bevolking toenemen. Daarnaast spelen welvaartsfactoren mogelijk een rol in de toename van het aantal patiënten met D.M. type II door toename van de leeftijdsgebonden incidentie.^{14,65}

De verwachting is dat al in het jaar 2000 er 20% meer patiënten met D.M. type II zullen zijn dan thans.³²⁶

De belasting voor de gezondheidszorg zal daardoor enerzijds toenemen door het beroep dat gedaan wordt op deze zorg voor controle en behandeling, maar ook anderzijds door een toename van complicaties die behandeling behoeven.

Wat dit laatste betreft is het op basis van ons onderzoek waarschijnlijk, dat er een toename zal zijn vooral in het voorkomen van retinopathie. Immers de prevalentie van deze afwijking was bij de diabetesgroep boven de 70 jaar even hoog als bij de diabetesgroep onder de 70 jaar. Een vrijwel evenredige toename van de retinopathie lijkt dan ook te verwachten, met als gevolg een toename in het aantal controles en coagulaties.

Aangezien ernstige nefropathie met nierinsufficiëntie zelden voorkomt bij D.M. type II, zal vergrijzing van de populatie met een groter aantal patiënten met D.M. type II geen sterke toename laten zien in het beroep dat gedaan wordt op de intensieve zorg van internisten-nefrologen en dialysevoorzieningen. Een exact getal is moeilijk te geven op basis van ons onderzoek.

Wat betreft de ernstige diabetische voetafwijkingen geeft ons onderzoek zulke lage prevalentiecijfers dat het daardoor moeilijk is een uitspraak te doen over het effect van de toenemende vergrijzing (2 gevallen bij de groep t/m 70 jaar, en 4 gevallen bij de groep boven de 70 jaar!).

Uit de literatuur^{44,344} komt evenwel naar voren dat ernstige diabetische voetafwijkingen vooral bij de oudere populatie aanwezig zijn, zodat bij vergrijzing wat dit betreft, wel een duidelijke groei is te verwachten; een tendens die door het beschreven onderzoek gesteund wordt.

De prevalentie van ischaemische hartziekten was in ons onderzoek boven de 70 jaar in de diabetesgroep vrijwel gelijk aan die in de controlepopulatie. Bij vergrijzing zal dan

ook de factor diabetes mellitus de cardiovasculaire morbiditeit niet extra verhogen; immers de toename van het aantal diabetespatiënten valt voornamelijk in de oudere leeftijdsgroep.

Samenvattend kan worden gesteld dat bij vergrijzing van de populatie en daaraan gepaarde toename van het aantal patiënten met type II D.M. vooral de retinopathie en de diabetische voetafwijkingen zullen toenemen. Door de beperkte grootte van de onderzochte groep en de soms geringe prevalentie van bepaalde complicaties als nefropathie en diabetische voetafwijkingen, zijn exacte cijfers moeilijk te geven en moet worden volstaan met het aangeven van te verwachten tendensen.

HOOFDSTUK 9.

De begeleiding van de patiënt met diabetes mellitus type II in toekomstig perspectief.

Ten aanzien van de begeleiding van de patiënt met type II D.M. nu en in de toekomst wil ik tot slot nog enkele kanttekeningen maken.

Deze opmerkingen komen deels voort uit het uitgevoerde onderzoek en de bestudeerde literatuur, maar berusten voor een groot deel ook op eigen ervaring, vooral opgedaan bij intensief samenwerken met de internist.

Zoals ook gesteld is in het "Basistakenpakket van de huisarts" ¹⁶, ben ik ervan overtuigd dat de huisarts patiënten met D.M. type II goed kan begeleiden. Een aantal punten die hiertoe bijdragen, zullen in dit hoofdstuk worden besproken; dit betreft de scholing en nascholing, de samenwerking tussen de eerste en de tweede lijn en de praktijkorganisatie. Aangezien ook een periodiek jaarlijks onderzoek onderdeel vormt van goede begeleiding, zal dit aan het eind van dit hoofdstuk met enkele accentueringen besproken worden.

9.1. Praktijkorganisatie.

Voor regelmatige controle, metabole regeling en bewaking van complicaties zal de praktijkvoering van de huisarts aan een aantal voorwaarden moeten voldoen. Enkele daarvan zijn:

- Er moet een afspraakspreekuur zijn, waarop de patiënt periodiek wordt terugbesteld. Een patiënt die niet verschijnt zal aan de afspraak herinnerd moeten worden. Het probleem van de patiënt met D.M. type II, die niet regelmatig voor controle komt, wordt in de Engelse literatuur uitvoerig beschreven (Hill ³³⁸. Wilks ³⁵²). Van Ree et al. ³⁵³ constateerden hetzelfde bij bewaking van hypertensiepatiënten: als er geen controle is op het nakomen van afspraken, komt er van een goed beleid weinig terecht. In toenemende mate zal de computer bij de follow-up van deze patiëntengroep nu en in de toekomst betekenis krijgen.
- Er zullen gemakkelijk toegankelijke laboratoriumfaciliteiten moeten zijn voor de bepaling van het nuchtere glucose. Het gebruik van bloedsuikerstrips in combinatie met een reflectiefotometer in de huisartspraktijk is een goed alternatief. ^{274,354}. Een zo gering mogelijke (tijds)belasting van de patiënt door de bepaling van glucose te koppelen aan de spreekuurcontrole, zal bijdragen aan een hoge compliance ten aanzien van de bloedglucosecontrole. Bij deze routinecontrole kan de assistente een zeer zinvolle taak hebben.
- Regelmatig, periodiek jaarlijks onderzoek zal moeten worden ingebouwd in de diabetescontrole. ³⁵⁵. Daartoe is goede registratie nodig, anders komt hiervan weinig

terecht.³³⁶ In dit jaarlijks periodiek onderzoek zal de nadruk moeten liggen op het risicoprofiel van de cardiovasculaire complicaties (bloeddruk, cholesterol, roken, beweging en voeding), de oogheelkundige controle en de inspectie van de voet (zie hoofdstuk 9.4.).

– In de praktijkvoering zal stimulering van educatie, zelfcontrole en zelfregulatie moeten plaatsvinden. Uit eigen ervaring en publikaties van v. Ballegooie en v.d. Veen^{341,342} komt naar voren dat een diabetespatiënt die meer weet, aan zelfcontrole en zelfregulatie doet, geneigd is beter mee te werken aan een optimale glucoseregeling.

De tijdsbelasting voor de huisarts met een norm-praktijk (2400 patiënten, ± 38 D.M. type II patiënten) kan bij het verlenen van een goede zorg geschat worden op 25 uur per jaar, dat wil zeggen 1%-1,5% van de totale werkbelasting. Hierbij is uitgegaan van 3 controles van 7 minuten en een periodiek onderzoek van 15 minuten per jaar. Op basis van ons onderzoek ziet het er naar uit, dat de tijd besteed aan behandeling van ontregelingen van de diabetes betrekkelijk gering is; hiervoor wordt totaal 3 uur per jaar in één praktijk geschat. In de toekomst kan enerzijds de werkbelasting door een toenemend aantal insuline-gebruikende D.M. type II patiënten toenemen, al kan anderzijds door een delegeren van werkzaamheden aan de assistente de werkbelasting weer afnemen.

Hill³³⁸ komt in zijn publikatie op 30 uur per jaar voor 30 patiënten met D.M. type II, doch stelt zelf de tijd voor een routine controle (10 minuten) aan de ruime kant te vinden.

9.2. Samenwerking tussen de eerste en tweede lijn.

Ondanks de essentiële rol van de huisarts, is de aandoening D.M. type II ook een gebied van medische zorg voor de specialist. Hierbij kan en moet er een door werkafspraken geregeld twee-richtingen verkeer bestaan in het belang van de patiënt met D.M. type II.

De volgende punten zijn daarbij van belang:

– In verband met onder andere het kostenaspect en de onnodige afhankelijkheid voor de patiënt van ziekenhuisvoorzieningen lijkt het aangewezen dat de internist zich bezig houdt met de meer complexe behandelingen van D.M. type II (zie Hill.³³⁸). Dit houdt in, dat zeker alle patiënten met type II D.M. die geen insuline gebruiken, naar de huisarts worden (terug) verwezen.

Met inachtneming van een aantal eerder genoemde punten (goede instelling, periodiek onderzoek, regelmatig terugbestellen) moet de huisarts in staat geacht worden om de patiënt met type II D.M. goed te begeleiden.^{300,346}

– De specialist stelt (zodanig) de type II patiënten op insuline in; bij het nastreven van een betere glucoseregeling dan tot nu toe het geval is, zal dit echter leiden tot grotere aantallen patiënten met insuline in de tweede lijn.

– Als de huisarts door opleiding voldoende kennis en ervaring heeft, zal de internist de patiënt die stabiel op insuline is ingesteld, weer kunnen terugverwijzen naar de

huisarts voor verdere begeleiding. Dit ontlast de tweede lijn van de controle van stabiel op insuline ingestelde type II patiënten. Uit een Engels onderzoek (Singh et al. ³³⁷) blijkt dit in de huisartspraktijk mogelijk te zijn, als aan bepaalde voorwaarden (ervaring en een systeem voor regelmatige follow-up) is voldaan.

- Eventueel kan bij moeilijker te regelen patiënten worden gedacht aan gemeenschappelijke zorg (de zogenaamde "shared care" uit Engelse publikaties). Dit houdt in dat de internist periodiek controleert, terwijl de huisarts tussentijdse controles uitvoert. ^{305,338}.

- Goede samenwerking tussen de eerste en tweede lijn (en ook binnen de tweede lijn) houdt ook in, dat goed contact met en berichtgeving door de oogarts plaatsvindt. Mogelijk kan de polaroid-retinacamera, opgesteld in het ziekenhuis, een rol spelen als diagnostische faciliteit en als mogelijkheid tot documentatie. ³²⁴.

9.3. De opleiding en de nascholing van de huisarts.

- Gezien het feit dat D.M. type II 1%-1,5% van de totale werkbelasting in tijd geeft aan de huisarts en ook gezien de verwachte toename in de diabetespopulatie type II, zal ook in de opleiding van de huisarts zeker aandacht moeten worden besteed aan diabetes mellitus.

- In verband met de gesignaleerde tendens naar meer insulinegebruik bij type II D.M. (zie hoofdstuk 8.1.c.), zou het goed zijn hierin de huisarts beter te scholen, c.q. nascholing te geven.

- Het correct verrichten en beoordelen van ophthalmoscopie zou mogelijk ook in de opleiding kunnen worden opgenomen gezien het grote belang van oogheelkundige controle.

- Mogelijkerwijs kan zelfs in de (na)scholing aandacht gericht worden op de fundusfotografie als diagnostisch hulpmiddel. Niet het zelf maken van de fundusfoto's wordt hierbij beoogd, maar veel meer het leren interpreteren van de uitslagen, op de wijze zoals röntgenfaciliteiten en andere diagnostische voorzieningen door de huisarts worden benut. ³²⁴.

9.4. Het periodiek onderzoek.

Gebaseerd op het recent gepubliceerde schema voor periodiek jaarlijks onderzoek van de diabetespatiënt (v. Ballegooie, Casparie ¹⁸.) kunnen aan de hand van dit schema enkele kanttekeningen gemaakt worden, c.q. accenten worden gelegd. Deze opmerkingen zijn gebaseerd op de literatuur en de bevindingen in het onderzoek te Heerde (zie ook hoofdstuk 8.2.).

- De belangrijkste complicatie bij D.M. type II is *retinopathie*. Vooral bij een bekende duur van meer dan 10 jaar is de prevalentie in ons onderzoek hoog. Omdat bij retinopathie ook therapie (coagulatie) zinvol is, moet het opsporen van

fundusafwijkingen een grote plaats in het periodiek onderzoek innemen. Vaak zal dit inhouden dat er op toegezien wordt of de oogarts regelmatig bezocht wordt, al kan de huisarts eventueel zelf ook funduscopie doen.

– Onderzoek op *neuropathie* heeft, naar eigen ervaring, relatief weinig zin. In de eerste plaats zijn er betrekkelijk weinig frequent klachten in ons onderzoek gevonden. Daarnaast zijn er geen therapeutische consequenties bij het ontdekken van neuropathie.

Bovendien ontbreekt een "gouden standaard" in het diagnostisch onderzoek.

– Inspectie van de *voeten* is noodzakelijk, ook al komt een ernstige diabetische voetafwijking zelden in ons onderzoek voor. De grote consequenties van kleine wondjes en dergelijke bij het bestaan van perifere en autonome neuropathie bepalen de noodzaak van periodieke controle.

– Bepalen van *microalbuminurie* heeft bij D.M. type II weinig zin. Dit geldt in sterke mate ook voor het bepalen van eiwit in de urine met de albustixmethode en bepaling van het serumkreatinine. De geringe prevalentie van nierinsufficiëntie bij type II D.M. en het feit dat in de fase van een positieve albustix (pas positief bij > 0,5 gr. eiwitexcretie/dag) of verhoogd serumkreatinine, geen enkele gunstige beïnvloeding mogelijk is, behalve dan door het goed behandelen van een verhoogde bloeddruk, maakt de zin van deze bepalingen twijfelachtig (zie voor discussie hoofdstuk 8.2.b.).

– Meting van de *bloeddruk* en bepaling van het *cholesterol* hebben zin, evenals het vragen naar *roken*. Het zijn beïnvloedbare risicofactoren voor ischaemische hartziekten en perifere arteriële vaatafwijkingen, complicaties die vooral bij "jongere" D.M. type II patiënten vaker voorkomen. Overigens zijn deze risicofactoren natuurlijk ook van grote betekenis bij patiënten zonder diabetes.

Bepaling van het cholesterol zou arbitrair in de leeftijdsgroep onder de 60 jaar éénmaal per drie jaar moeten worden gedaan.¹⁸

– Het palperen van de *voetarterieën* heeft een beperkte waarde gezien de niet zo grote voorspellende waarde (bij het ontbreken van pulsaties) en het feit dat bij het ontbreken van claudicati klachten nauwelijks consequenties aan het onderzoek verbonden zijn. Een anamnestiche vraag heeft evenveel waarde.³¹⁵

– Aan de nuchtere bloedglucosewaarden, die bij de controle iedere 3 maanden worden bepaald, is in het kader van het jaarlijks periodiek onderzoek de *HbA1c-bepaling* toegevoegd. Argumenten daarvoor zijn dat de nuchtere glucose een momentopname vormt en beïnvloed kan worden door het al of niet trouw opvolgen van dieet- en medicatie-adviezen kort voor de bepaling.

Het schema voor het periodiek onderzoek komt er dan als volgt uit te zien.

Schema 9.1. Periodiek jaarlijks onderzoek van patiënten met D.M. type II.

Anamnese:

- roken?
- visusklachten?
- angina pectoris, claudicatio intermittens?
- perifere neuropathieklachten?
- impotentie, libidoverlies?

Lichamelijk onderzoek:

- funduscopie; zonodig verwijzing naar oogarts.
- bloeddruk (zittend)
- * (- palpatie voetarterieën)
- inspectie onderbenen en voeten
- * (- reflexen en vibratiezin)

Laboratorium:

- cholesterol (1x per 3 jaar bij leeftijd < 60 jaar)
- HbA1c (1x per jaar)
- * (- albutix, kreatinine)

* Deze onderzoeken alleen op indicatie.

9.5. Slotopmerking.

Bij het trekken van de conclusies en het opstellen van aanbevelingen lijkt één factor vergeten te zijn: de patiënt.

Uit ervaring blijkt dat juist de patiënt met D.M. type II zich in tegenstelling tot de patiënt met type I nauwelijks bewust is van zijn aandoening en zich ook nauwelijks "patiënt" voelt. Zo heeft de patiënt met D.M. type II vaak een dissimulerend gedrag en wenst niet in te zien dat bijvoorbeeld oogheelkundige controle noodzakelijk is (dit bleek mede in ons onderzoek).

Alleen door tijd voor de patiënt te nemen en achtergronden uit te leggen zal de (huis)arts erin slagen hem/haar de zin van dieet houden, controle, eventuele zelfcontrole, periodiek oogheelkundig onderzoek en goede voetverzorging te laten inzien.

Daarnaast zal educatie door artsen, diëtisten, diabetesverpleegkundigen, maar ook door een patiëntenorganisatie als de Diabetes Vereniging Nederland hiertoe kunnen bijdragen.

Is de patiënt niet gemotiveerd, dan hebben protocollen, schema's en afspraken, hoe mooi deze ook zijn, weinig zin!

Uiteindelijk zal, zoals zo vaak, de begeleiding van de patiënt met D.M. type II een compromis blijven tussen wat theoretisch de beste wijze is en wat de patiënt kiest als het zijn/haar gezondheid aangaat. Wat dat laatste betreft kan het feit dat de meeste patiënten met D.M. type II zich weinig "patiënt" voelen een positieve betekenis hebben tegenover een te sterke medicalisering.

Samenvatting.

Dit proefschrift beschrijft de behandeling, controle en metabole instelling van een representatieve groep van 137 patiënten met diabetes mellitus (D.M.) type II. Daarnaast was een zeer belangrijk deel van het onderzoek gewijd aan het vaststellen van de prevalentie van late complicaties bij deze groep patiënten in vergelijking met een naar leeftijd en geslacht overeenkomende controlegroep van 128 personen zonder diabetes.

Hoofdstuk 1: In dit inleidend hoofdstuk komt de probleemstelling aan de orde: het feit dat in Nederland weinig bekend is over controle, behandeling en instelling van patiënten met D.M. type II, terwijl over de prevalentie van late complicaties nog minder gegevens voorhanden zijn. De doelstelling van dit onderzoek was om hierover meer gegevens te verkrijgen.

Hoofdstuk 2: Hierin worden de huidige inzichten betreffende de ziekte D.M. besproken, W.H.O. criteria voor de diagnose worden vermeld naast het onderscheid tussen type I en type II. Ook de verschillen in prevalentie tussen de twee typen worden aangegeven. Voor type I ligt de prevalentie in de Westerse wereld in de grootte-orde van 0,2% en voor type II in de grootte-orde van 2,0%.

Hoofdstuk 3: Achtergronden van de late complicaties en de samenhang met de glucoseregeling vormen de belangrijkste onderwerpen van dit hoofdstuk. Ingegaan wordt op biochemische achtergronden van de late complicaties, waarbij twee belangrijke processen worden besproken: de non-enzymatische glycosylering en de stoornissen in de myoinositolstofwisseling. Uitvoerig wordt stilgestaan bij onderzoek dat zowel bij type I als type II D.M. de samenhang tussen glucoseregeling en late complicaties bestudeert. Hierin worden sterke aanwijzingen gevonden dat een zeer goede glucoseregeling het ontstaan en deels ook de verdere ontwikkeling van retino-, nefro- en neuropathie gunstig beïnvloedt. Benadrukt wordt echter dat het definitief bewijs voor de samenhang tussen de glucoseregeling en de late complicaties nog niet volledig is geleverd. Macrovasculaire aandoeningen (ischaemische hartziekte en perifere arteriële vaatafwijkingen) blijken overigens geen relatie te hebben met de mate van metabole regeling.

Hoofdstuk 4: Hierin komt de literatuur over de late complicaties afzonderlijk aan bod. Cijfers uit gepubliceerd prevalentie-onderzoek worden gegeven en ingegaan wordt op een aantal opvallende kenmerken van iedere complicatie.

Zo is het risico van macrovasculaire aandoeningen bij D.M. type I en type II twee- tot viermaal verhoogd, onafhankelijk van de in wisselende mate beschreven veranderingen in het lipidengehalte en het bloeddruk-niveau.

Bij nefropathie is microalbuminurie een belangrijke fase in het ontstaan ervan bij beide typen D.M., terwijl echter de ontwikkeling naar terminale nierinsufficiëntie vrijwel alleen bij type I (en zelden bij type II) voorkomt.

De neuropathie blijkt sterk wisselende prevalentiecijfers te vertonen, doch dit wordt vooral bepaald door het feit dat er geen "gouden standaard" voor de diagnostiek van deze aandoening bestaat. Ernstige diabetische voetafwijkingen komen weliswaar zelden (4% bij D.M. type II) voor, doch vormen wel door de ernst en langdurige behandeling een grote belasting voor de gezondheidszorg.

Retinopathie is vooral een beeld dat bij type I D.M. voorkomt, doch de prevalentie is bij type II D.M. geenszins te verwaarlozen: 12%-44% afhankelijk van de duur van de D.M.

Het hoofdstuk wordt afgesloten met een commentaar in hoeverre prevalentiecijfers van late complicaties, zoals vermeld in de literatuur, vergelijkbaar zijn voor dit onderzoek en de huisartspraktijk.

Hoofdstuk 5: Dit hoofdstuk beschrijft de opzet en uitvoering van het onderzoek. Van alle 183 patiënten bekend met D.M. type II te Heerde (bevolking 12.000 inwoners) werden 137 op representatieve wijze gekozen uit de vier huisartspraktijken voor het onderzoek. Daarnaast werd een controlegroep ($n = 128$) geformeerd uit dezelfde populatie, met een naar leeftijd en geslacht identieke opbouw als de diabetesgroep. Reden voor het vormen van een controlegroep was het feit dat het bekend is dat een aantal late complicaties niet specifiek zijn voor D.M. type II, en ook in een populatie zonder D.M. kunnen voorkomen. Onderscheid tussen type I en type II D.M. werd bij patiënten gebaseerd op klinische gronden, zonodig aangevuld met een bepaling van het C-peptide.

Het onderzoek bestond uit een uitvoerige anamnese waarin naast algemene zaken als medicatie, duur D.M. ook specifieke vragen over behandeling, controle en aanwijzingen voor complicaties waren opgenomen. Het lichamelijk onderzoek omvatte palpatie van de vaten, meting van de bloeddruk, bepaling van de reflexen en de vibratiezin naast funduscopie.

Laboratoriumonderzoek hield in: bepaling van parameters voor de metabole instelling (nuchtere glucose en HbA1c), parameters voor het functioneren van de nier (microalbuminurie, proteinurie en serumkreatinine) en lipidenbepalingen (totaal-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden). Aanvullende onderzoeksmethoden waren het E.C.G., de thermoesthesiometrie (= bepaling van de temperatuurszin) en de fundusfotografie door middel van de polaroid-retinacamera.

Hoofdstuk 6 en 7: De resultaten en de beschouwing van de resultaten wordt hierin gegeven. De onderzochte populatie in Heerde stemt niet alleen goed overeen met de Nederlandse bevolkingsopbouw, maar ook de prevalentie van D.M. type II (1,6%) is weinig afwijkend van elders gevonden getallen.

Behandeling, controle en metabole instelling zijn uiteraard enigszins specifiek voor de onderzochte praktijkpopulatie te Heerde, doch wat in dit onderzoek gevonden werd is weinig afwijkend van wat in andere publikaties aangetroffen werd.

Geconcludeerd wordt dan ook dat de cijfers in redelijke mate te generaliseren zijn naar de totale Nederlandse situatie wat betreft de verschillende aspecten van D.M. type II.

De wijze van behandeling was in 17% van de gevallen alleen dieet, in 61% van de gevallen tevens orale medicatie en in 22% van de gevallen gebruik van insuline.

Controle van de diabetes vond merendeels bij de huisarts plaats; 74% bezocht de arts minimaal eenmaal per vier maanden. Dit is een zeer redelijk resultaat in tegenstelling tot de oogheelkundige controle: slechts 50% bezocht de oogarts eenmaal per drie jaar. Gemeten aan arbitrair vastgestelde criteria (matig tot slechte instelling bij HbA1c $> 9\%$ en Gluc. N. > 11.0 mmol/l.) was de controle in de onderzochte diabetesgroep matig: 44% had een HbA1c $> 9\%$ en 45% had een Gluc. N. > 11.0 mmol/l. De getallen waren zelfs iets ongunstiger in de diabetesgroep t/m 70 jaar. Zowel de zeer matige metabole instelling als de slechte oogheelkundige follow-up stemden overeen met wat in veel ander onderzoek werd gevonden.

De ischaemische hartaandoeningen kwamen, overeenkomstig wat in de literatuur gevonden werd, meer voor bij de diabetesgroep. Dit verschil is echter alleen significant in de groep onder de 70 jaar. Daarboven wordt de prevalentie van hartaandoeningen vrijwel gelijk aan die in de controlegroep, een verschijnsel dat tot nu toe in slechts enkele onderzoeken is beschreven. Risicofactoren als (verhoogd) totaal-cholesterol en (verlaagd) HDL-cholesterol waren in grote lijnen niet sterk afwijkend van die gevonden in de controlegroep. Wel werd dit voor de triglyceriden gevonden, deze waren hoger in de diabetesgroep. De literatuur is niet eensluidend over lipidenafwijkingen bij D.M. type II. Dit is in tegenstelling tot het duidelijk meer voorkomen van hypertensie bij D.M. (type I en II), iets wat in ons onderzoek overigens niet werd aangetroffen.

Perifere arteriële vaataandoeningen (gebaseerd op palpatie van de voetarterieën) kwamen duidelijk meer bij de diabetesgroep voor; dit leidde echter ook in de diabetesgroep zelden tot claudicatioklachten.

Microalbuminurie (20-200 microgr./min.) kwam bij 42% van de diabetesgroep voor, proteïnurie bij 16%, terwijl de gemiddelde serumkreatinewaarden gelijk waren in de diabetes- en de controlegroep. Dit laatste bevestigt het relatief milde karakter van de eventuele nefropathie bij D.M. type II. Ingegaan wordt op de opvallende bevinding dat microalbuminurie boven de 70 jaar in sterke mate ook bij de controlegroep voorkomt, waardoor het verschil tussen diabetes- en controlegroep niet meer significant is. In dit verband wordt een mogelijke relatie tussen cardiovasculaire complicaties en microalbuminurie, zowel bij diabetespatiënten als bij patiënten zonder diabetes, besproken.

Perifere neuropathie werd anamnestic bij 18% van de diabetespatiënten gevonden. Op basis van de thermoesthesiometrie, reflexen- en vibratiezinonderzoek zijn deze cijfers veel hoger (tot 59% bij de diabetesgroep).

Uitvoerig wordt ingegaan op het arbeidsintensieve karakter van de thermoesthesiometrie en de onvolkomenheden die deze onderzoeksmethode ook volgens de literatuur heeft. Essentieel is bij het onderzoek van de neuropathie, dat een "gouden standaard" voor de diagnostiek van deze aandoening ontbreekt. Opvallend is ook bij neuropathie weer het verdwijnen van het verschil in prevalentie tussen de diabetes- en de controlegroep boven de 70 jaar.

Aanwijzingen voor schade aan het parasymphatische systeem kwamen op basis van de zogenaamde "Inspiratie-Expiratie-test" bij 41% van de diabetesgroep voor.

Orthostatische hypotensie, een maat voor orthosymphatische stoornissen, werd alleen onder de 70 jaar meer bij de diabetesgroep aangetroffen (12% vs. 3%).

De ernstige vormen van de diabetische voet zoals ulcus en infectie kwamen relatief zeldzaam voor bij de diabetespatiënten (4% prevalentie). Slechts één geval van amputatie werd in de diabetesgroep gevonden. Benadrukt wordt dat wat het laatste betreft de populatie te klein is om goede getallen voor Nederland te leveren.

De retinopathie vertoonde een prevalentie van 35%, terwijl 5% de proliferatieve vorm had. Er bleek weinig verschil in prevalentie te zijn onder en boven de 70 jaar. Er is een duidelijke correlatie met de bekende duur van de diabetes aangetoond, waarbij na tien jaar de prevalentie sterk stijgt (conform de literatuur). In dit onderzoek bleek retinopathie de belangrijkste late complicatie van D.M. type II te zijn; in de eerste

plaats omdat de prevalentie hoog is en in de tweede plaats omdat (preventieve) therapie in de vorm van coagulatie mogelijk is.

Bij de retinopathie wordt ook de bruikbaarheid en betrouwbaarheid van de CR3-45-NM-polaroidcamera besproken als screeningsinstrument voor retinopathie; het oordeel hierover is overwegend positief.

Hoofdstuk 7 wordt besloten met enkele opmerkingen over het verschil tussen de diabetes- en controlegroep, wanneer de prevalentie van complicaties onder en boven de 70 jaar wordt vergeleken. Opvallend is het kleiner worden van het verschil tussen de twee groepen wat betreft het voorkomen van ischaemische hartziekte, microalbuminurie en perifere neuropathie. Mogelijk is één van de verklaringen hiervoor dat een aantal diabetespatiënten reeds vrij snel na het ontdekken van D.M. in de groep onder de 70 jaar is overleden. Enigszins daarvoor pleit dat de gemiddelde bekende duur van de D.M. onder en boven de 70 jaar gelijk is. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat D.M. als risicofactor voor macrovasculaire aandoeningen boven de 70 jaar van minder belang is dan de leeftijdsfactor. Een prospectief onderzoek is echter voor verder bewijs van deze veronderstellingen noodzakelijk.

Hoofdstuk 8: Hierin worden de conclusies besproken van het onderzoek voor de gezondheidszorg als geheel en voor de zorg van de huisarts. Samengevat zijn de belangrijkste punten hierin:

- De matige metabole regeling bij type II D.M. patiënten behoeft verbetering, vooral in de groep onder de 70 jaar waar de instelling het slechtst was.
- Op basis van ons onderzoek zou 16% van de patiënten onder de 70 jaar overgeschakeld moeten worden naar insuline. Dit zou inhouden dat, uitgaande van ongeveer 100.000 patiënten met D.M. type II onder de 70 jaar in Nederland, er $\pm$ 16.000 patiënten die insuline gebruiken in Nederland bijkomen. Deze blijven ook in de toekomst een extra belasting vormen voor de gezondheidszorg.
- Retinopathie is de belangrijkste complicatie ook bij type II D.M. Aangezien 50% van de patiënten niet of nauwelijks gecontroleerd werd en in deze groep 40% van de retinopathie gevonden werd, houdt optimale controle een toename van oogheelkundige zorg en behandeling in.
- Bepaling van microalbuminurie lijkt geen grote betekenis te hebben bij D.M. type II; in tegenstelling tot type I is er slechts zelden overgang naar ernstige nierfunctiestoornissen.
- De relatief lage prevalentie van ernstige diabetische voetafwijkingen bij D.M. type II patiënten leidt niet tot grote aantallen in de klinische zorg, maar door de lange duur van behandeling wel tot een grote belasting.
- Ondanks het feit dat risicofactoren als cholesterol, HDL-cholesterol en (verhoogde) bloeddruk niet sterk afwijkend zijn bij D.M. type II in ons onderzoek, is bewaking van deze factoren aangewezen. De prevalentie van hart- en vaatziekten is onder de 70 jaar duidelijk verhoogd bij D.M. type II; alleen via voornoemde risicofactoren en rookgedrag is gunstige beïnvloeding mogelijk.

Tot slot wordt in dit hoofdstuk besproken wat het effect van vergrijzing van de bevolking in de toekomst betekent voor de prevalentie van complicaties.

Hoofdstuk 9: Hierin worden enkele denkbeelden geformuleerd over de wijze waarop de optimale zorg voor de patiënt met D.M. type II zou moeten worden verleend. De diabetescontrole door de huisarts, de samenwerking huisarts-specialist, nascholing en opleiding worden besproken. Het geheel wordt afgerond met een voorstel hoe het jaarlijks periodiek onderzoek eruit zou moeten zien.

Summary

This thesis describes the treatment, follow-up and metabolic regulation of a representative group of 137 patients with diabetes mellitus (D.M.) type II. Another, most important aspect of this investigation involved the prevalence of late complications in this group of patients when compared with a control group of 128 subjects without diabetes who were matched according to age and sex.

Chapter 1: this introductory chapter defines the problem: the fact that, in the Netherlands, little is known about follow-up, treatment and regulation of patients with D.M. type II, whilst there are even fewer data available about the prevalence of late complications. The object of this investigation was to collect more information on this subject.

Chapter 2: discusses the present views with regard to the disease, D.M.; W.H.O. criteria for the diagnose are cited together with the methods of differentiating between type I and type II. The difference in the prevalence of these two types is also stated. Type I has a prevalence of about 0.2% whilst the prevalence for type II is about 2.0%.

Chapter 3: the background to late complications and the connection with glucose regulation form the most important subject of this chapter. The biochemical background of the late complications is considered, whereby two important processes are discussed: non-enzymatic glycolysation and disturbances in the metabolism of myoinositol.

Research which investigates the relationship between glucose regulation and late complications in both type I and type II D.M. is carefully studied. This strongly suggests that optimum glucose regulation can have an advantageous effect on the occurrence, and to some extent, the further progression of retinopathy, nephropathy and neuropathy. However, it is also stressed that incontrovertible evidence that there is a relationship between glucose regulation and late complications has not yet been completely established. Macrovascular conditions (ischaemic heart disease and peripheral arterial vascular changes) do not appear to be related to the degree of metabolic regulation.

Chapter 4: discusses the literature which covers late complications separately. The figures from published prevalence studies are presented and a number of striking characteristics of each complication are considered. For example, the risk of macrovascular complications is increased by two and four fold in D.M. type I and type II, irrespective of the lipid levels and the blood pressure.

Microalbuminuria is an important phase in the occurrence of nephropathy in both types of D.M., although progression to terminal renal insufficiency is seen almost exclusively in type I (and rarely in type II).

Neuropathy shows highly variable prevalence data, although this is mostly due to the fact that there is no "golden rule" in the diagnosis of this condition. Severe diabetic changes in the foot are fairly rare (4% in D.M. type II) although, by virtue of their severity and the long period of treatment required, they represent a major concern to the health care services.

Retinopathy is especially seen in type I D.M., although its prevalence in type II D.M. is by no means negligible: 12%-44% depending on the duration of the D.M.

This chapter closes with a commentary on the extent to which the various prevalence figures as they are stated in the literature, can be compared, for this investigation and for general practice.

Chapter 5: this chapter describes the set-up and performance of this study.

From 183 patients in Heerde known with D.M. type II, 137 representative subjects were selected for study from four general practices. A control group (n = 128) was also assembled from the same population, with the same distribution as the study group with regard to age and sex. A control group was employed since it is known that a number of late complications are not specific for D.M. II and can also be encountered in a non-diabetic population. Distinction between type I and type II D.M. in the patient population was made on the basis of clinical findings, where necessary augmented by the determination of the C-peptide.

The study consisted of a detailed history which covered not only general subjects such as medication and duration of D.M., but also specific questions with regard to treatment, follow-up and indications of complications. Physical examination included palpation of blood vessels, measurement of blood pressure, eliciting reflexes and vibration perception and fundoscopy.

Laboratory investigations covered: determination of the parameters of metabolic regulation (fasting glucose and HbA1c), parameters of renal function (microalbuminuria, proteinuria and serum creatinine) and the determination of lipids (total cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides). Additional examination included E.C.G., thermoesthesiometry (measurement of temperature sense) and fundus photography using the polaroid retina camera.

Chapters 6 and 7: contain the results and discussion. The Heerde population investigated not only corresponds with the general Dutch population, but also, the prevalence of D.M. type II (1,6%) is more or less the same as has been found elsewhere.

Treatment, follow-up and metabolic regulation are, of course, to some extent specific for the practice population studied in Heerde, although the findings in this investigation are much the same as in other publications. The conclusion is therefore drawn that it is reasonable to consider the data found as being representative for the total Dutch situation with regard to the various aspects of D.M. type II.

With regard to treatment, in 17% this was exclusively through diet, in 61% oral medication was added and in 22% insulin was the treatment employed. Check ups were usually carried out by the general practitioner; 74% visited the doctor at least once every four months. This is a very reasonable result, in contrast to the ophthalmological follow-up: only 50% visited the ophthalmologist once every three years. Measured against arbitrarily established criteria (moderate to poor regulation: HbA1c > 9% and Gluc. N. > 11.0 mmol/l) check ups in the study group proved moderate: 44% had an HbA1c > 9% and 45% had a Gluc. N. > 11.0 mmol/l. In the diabetic group up to the age of 70, the results were even slightly worse. Both the very moderate metabolic regulation and the poor ophthalmological follow-up were in agreement with the findings of many other studies.

In agreement with the findings in the literature, ischaemic heart disease occurred more frequently in the diabetes group. The difference, however, is only significant in the

group younger than 70 years of age. Above that age, the prevalence of heart complaints was more or less the same as in the control group, a finding that has previously been reported in only a few studies. Generally speaking, risk factors such as (raised) total cholesterol and (reduced) HDL cholesterol did not differ greatly from those found in the control group. This, however, was not the case with triglycerides which were higher in the diabetes group. The literature is not unanimous with regard to lipid changes in D.M. type II. This is in contrast to the reports of a clearly increased prevalence of hypertension in D.M. (type I and II), something that was not demonstrated in our study.

Peripheral arterial vascular changes, (based on palpation of the arteries in the foot) were clearly more frequent in the diabetes group although these rarely led to claudication.

Microalbuminuria (20-200 microgr/min) was found in 42% of the diabetes group and proteinuria in 16%, although the serum creatinine values were the same in both the diabetes and the control group. The last finding indicates the rather mild nature of nephropathy in D.M. type II. Further attention is paid to the remarkable finding that above the age of 70, microalbuminuria is found with increasing frequency even in the control group, thus making the difference between the diabetes and the control group no longer significant.

The possibility of a relationship between cardiovascular complications and microalbuminuria in both diabetic and non-diabetic subjects is discussed.

A history of peripheral neuropathy was found in 18% of the diabetic patients. When based on thermoesthesiometry, reflexes and vibration perception, the percentage is much higher (up to 59% in the diabetes group). Much attention is paid to the labour intensive nature of thermoesthesiometry and the inadequacies of this testing method which are also reported in the literature. An essential feature in the investigation of neuropathy is that there is no "golden rule" for the diagnostic process. It is also remarkable that with neuropathy as well, the differences between the diabetes and the study group disappear after the age of 70.

Evidence for damage to the parasympathetic nervous system was found in the so-called "Inspiration-expiration test" in 41% of the diabetic group.

Orthostatic hypotension, one measure of orthosympathetic disturbances, was found more frequently in the diabetic group only in subjects younger than 70 (12% against 3%). The severe forms of diabetic foot such as ulceration and infection were found relatively infrequently in the diabetic patients (4% prevalence). There was only one case of amputation in the diabetes group. However, it is stressed that, with regard to this last factor, the population is too small to provide adequate figures for the Netherlands in general.

Retinopathy had a prevalence of 35%, and 5% had the proliferative form.

There proved to be little difference in the prevalence above and below 70 years of age. A clear correlation could be demonstrated with the known duration of the diabetes, whereby a sudden increase in prevalence could be observed after ten years (in agreement with the literature). In this study, retinopathy proved to be the most important late complication of D.M. type II, firstly because of the high prevalence, and secondly because (preventative) therapy in the form of coagulation is possible. The use and reliability of the CR3-45-NM polaroid camera as a screening instrument for retinopathy is discussed; in general, the outcome is positive.

Chapter 7 closes with a few remarks about the differences between the diabetes group and the control group, when the prevalence of complications below and above 70 years is compared. A remarkable finding is the reduction in difference between the two groups with regard to the prevalence of ischaemic heart disease, microalbuminuria and peripheral neuropathy. One possible explanation for this is that a number of diabetes patients, younger than 70 years of age, die soon after the discovery of D.M. To some extent, this is supported by the fact that the average known duration of D.M. is the same below the age of 70 as it is above. Another explanation could be that D.M. is a less important risk factor in macrovascular diseases above the age of 70 than the age factor. A prospective study would be required to provide further support for these contentions.

Chapter 8: discusses the conclusions drawn with regard to the health services in general and with regard to the care of the family doctor. Here follows a summary of the most important points:

- the moderate metabolic regulation in type II D.M. patients requires improvement, especially in the group under 70 years of age where the regulation was the worst.
- on the grounds of our investigation, 16% of patients younger than 70 years of age should convert to insulin therapy. Assuming about 100.000 patients in the Netherlands with D.M. type II and younger than 70 years of age, this would mean an increase in the Netherlands of about 16.000 patients using insulin. These would represent a long-term additional burden on the health care services.
- retinopathy is the most important complication, also of type II D.M. Considering the fact that 50% of patients had little or no follow-up care and that 40% of the retinopathies were found in this group, optimal follow-up care must include an increase in ophthalmological care and treatment.
- determination of microalbuminuria seems to have little importance in D.M. type II; in contrast to type I, there is rarely a transition to serious impairment of renal function.
- the relatively low prevalence of severe diabetic disease of the foot in D.M. type II patients does not lead to large numbers requiring treatment but, due to the extended nature of the treatment, it does represent a major concern to the health services.
- despite the fact that risk factors such as cholesterol and (increased) blood pressure are not severely abnormal in D.M. type II in our study, monitoring these factors is nonetheless indicated. The prevalence of cardiovascular disease is clearly increased in D.M. type II patients younger than 70 years of age; an advantageous influence is only possible via control of the above mentioned risk factors and the smoking habits.

Finally, this chapter discusses the possible future effects of an ageing population on the prevalence of these complications.

Chapter 9: formulates a few ideas about the possible methods of achieving optimal care in the patient with D.M. type II. Diabetes check ups by the general practitioner, co-operation between general practitioner and specialist, post-graduate courses and training are discussed.

The study concludes with a suggestion as to how a regular, annual check up should be structured.

LITERATUUR

1. Weel C van, Tielemans W. Diabetes mellitus in een huisartspraktijk. *Huisarts Wet.* 1981; 24: 13-17.
2. Weel C van, Zelst PAM van. Diabetes mellitus in een huisartspraktijk 11. *Huisarts Wet.* 1983; 26: 214-217.
3. Crebolder H, Eyndhoven M van. De begeleiding van type II diabetes. *Huisarts Wet.* 1986; 29 suppl.: 16-19.
4. Rutten GEHM, Eyk JThM van, Beek MML, Velden HGM v.d. De type II diabetes: hoe staat het ermee. Een explorerend onderzoek in acht huisartspraktijken. *Huisarts Wet.* 1988; 31: 124-129.
5. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Perlmutter LC. Non-insulin-dependent diabetes in older patients. Complications and risk factors. *Am. J. Med.* 1986; 81: 837-842.
6. Hutchinson AS, O'Reilly D, Gray J, MacCuish A. Microalbuminuria, retinopathy and hypertension in an unselected diabetic out-patient population. Abstract. *Diabetologia* 1988; 30 suppl.: 533A.
7. Melton LJ, Ochi JW, Palumbo PJ, Chu-Pin Chu. Referral bias in diabetes research. *Diabetes Care* 1984; 7: 12-18.
8. Dornan TL, Peck G, Dow J, Humphries J, Tattersall R.B. Diabetes in the over - 65's; a case - control survey in general practice. Anglo-Danish-Dutch Diabetes Group-symposium (ADDDG) Oxford, mrt. 1987.
9. Lipson LG. Diabetes in the Elderly. A multifaceted problem. *Am. J. Med.* 1986; 80 suppl. 5a: 1-5.
10. Doney BJ. An audit of the care of diabetics in a group practice. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1976; 26: 734-742.
11. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyou JL, et al. Prevalence of complications among second-generation Japanese American men with diabetes, impaired glucose tolerance or normal glucose tolerance. *Diabetes* 1987; 36: 730-739.
12. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
13. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-188 (Part 1). *Diabetes Care* 1978; 1: 252-263 (Part 2).
14. Michaelis D, Jutzi E. Long term trends of diabetes mellitus in the elderly (Abstract). *Diabetologia* 1988; 31: 512a.
15. Hillson RM, Hockaday TDR, Newton DJ, Pim B. Delayed diagnosis of non-insulin dependent diabetes is associated with greater metabolic and clinical abnormality. *Diabetic Med.* 1985; 2: 383-386

16. Commissie Takenpakket L.H.V. Basistakenpakket van de huisarts. Medisch Contact bijlage 1983; 38: 1-46.
17. Rutten G, Eyk J van, Beek M. Controles bij diabetes mellitus. Een peilend onderzoek naar opvattingen van huisartsen en internisten. Medisch contact 1985; 40: 389-390.
18. Ballegooie E van, Casparie AF. Periodiek onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1987; 131: 2352-2355.
19. Graham-Evans JN. The management of maturity-onset diabetes in general practice. Update 1977; 19: 639-644.
20. Greenfield S, Lewis CE, Kaplan SH, Davidson MB. Peer Review by criteria mapping for diabetes mellitus: The use of decision making in a chart audit. Ann. Intern Med. 1975; 83: 761-770.
21. Werkgroep Chronische Patiënten NHI. Diabetes mellitus. Huisarts en praktijk 1979 (suppl. Huisarts Wet 1979 sept.)
22. West KM. Standardisation of definition and reporting in diabetes related epidemiologic studies. Diabetes Care 1979; 2: 65-76.
23. Nat. Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.
24. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennet PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. Diabetes Care 1985; 8: 562-567.
25. Teuscher A, Jarrett RJ. Diabetes mellitus: diagnostic criteria. Diabetic Med. 1984; 1: 305-307.
26. Keen H, Jarrett RJ, Alberti KGM. Diabetes mellitus. A new look at diagnostic criteria. Diabetologia 1979; 16: 283-285.
27. Moss JM. New diagnostic classification of diabetes mellitus. Am. Fam. Physician 1981; 23: 179-181.
28. Keen H, Jarrett RJ, Mc Cartney P. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962-1972): glucose tolerance and diabetes; Diabetologia 1982; 22: 73-78.
29. Doorenbos H. Diabetes mellitus, 60 jaar na het begin van de behandeling met insuline. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 1984; 128: 2188-2191.
30. Spencer K, Cudworth AG. The aetiology of insulin-dependent diabetes mellitus. In: Mann JI, Pyörälä K, Teuscher A, red. Diabetes in epidemiological perspective. Edinburgh-London: Churchill-Livingstone, 1983; 99-121.
31. Wolf E. Genetic susceptibility to type I diabetes. Diabetologia 1983; 24: 225-230.
32. Bennett PH. Changing concepts of the epidemiology of insulin-dependent diabetes. Diabetes Care 1985 suppl. 1; 8: 29-33.
33. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 1390-1398.

34. Tarn AC, Dean BM, Schwarz GL, et al. Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988; i: 845-850.
35. Cejka V. Diabetes mellitus. In: Polak BS, Danner SA, Kloosterman GJ, red. *Bijblijven, cumulatief geneeskundig nascholingsysteem*. Amsterdam: Elsevier 1985 nr. 1: 35-64.
36. Firth RG, Bell PM, Rizza RA. Effects of tolazamide and exogenous insulin on insulin action in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1280-1286.
37. Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeiffer MA, Porte Jr. D. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 491-502.
38. Cahill Jr. FG. Beta-cell deficiency, insulin resistance or both. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1268-1270.
39. Stern MP. Type 11 diabetes mellitus. Interface between clinical and epidemiological investigation. *Diabetes Care* 1988; 11: 119-126.
40. O'Rahilly SO, Wainsoat JS, Turner RC. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. New genetics for old nightmares. *Diabetologia* 1988; 31: 407-414.
41. Lipson LG. Diabetes in the Elderly: diagnosis, pathogenesis and therapy. *Am. J. Med.* 1986; 80 suppl. 5a: 10-22.
42. Mann JJ, Houston AC. The aetiology of non-insulin-dependent diabetes. In: Mann JJ, Pyörälä K, Teuscher A, red. *Diabetes in epidemiological perspective*. Edinburgh-London: Churchill-Livingstone 1983: 122-166.
43. Verschoor L. Diabetes mellitus type II, een andere vorm van insulinedeficientie? *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1984; 128: 2188-2191.
44. Tattersall RB. Diabetes in the elderly - a neglected area. *Diabetologia* 1984; 27: 167-173.
45. Melton LJ, Palumbo PJ. Empirical determination of diabetes clinical type (letter). *Diabetes Care* 1985; 8: 205-206.
46. Hoekstra JBL, Rijn HJM van, Erkelens DW, Thijssen JHH. C-peptide. Review. *Diabetes Care* 1982; 5: 438-446.
47. Kilvert A, Fitzgerald MG, Wright AD, Naltrass M. Newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus in elderly patients. *Diabetic Med.* 1984; 1: 115-118.
48. Di Mario U, Irvine WJ, Borsley DQ, Kyner JL, Weston J, Galfo C. Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia* 1983; 25: 392-395.
49. Wilson RM, Minne P van de, Deverill I, et al. Insulin dependence: problems with the classification of 100 consecutive patients. *Diabetic Med.* 1985; 2: 167-172.
50. Osei Kwame, Fallco JM, O'Dorisio TM, Adam DR, Caterland S. Significance of spontaneous ketonuria and serum C-peptide levels in obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 442-446.

51. Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 114-117.
52. Lyons TJ, Colwell JA, Ballegooye E van. Welk type diabetes? De toepassing van de hedendaagse indeling. *Patient Care (Nederlandse editie)* 1987; 14: 8-15.
53. Rothenberg RB, Olsen CL, Schnure JJ, et al. The community ecology of diabetes patient classification and practice characteristics. *Diabetes Care* 1985; 8 suppl.1: 87-93.
54. Mohan V, Snehalatka C, Ramachandran A, Jayashree R, Viswanathan M. C-peptide responses to glucose load in Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Diabetes Care* 1985; 8: 69-72.
55. Butler WJ, Ostrander LD, Carman WJ, Lamphiear DE. Diabetes mellitus in Tecumseh, Michigan. Prevalence, incidence an associated conditions. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 971-980.
56. Werkgroep epidemiologie in de huisartspraktijk. Continue Morbiditeitsregistratie N.U.H.I. 1978-1982. Een aantal morbiditeitsgegevens uit een viertal huisartspraktijken. Nijmeegs Universitair Huisarts Instituut 1984.
57. Voom ThB. Chronische ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge 1983.
58. Melton LJ, Palumbo PJ, Chu CP. Incidence of diabetes mellitus by clinical type. *Diabetes Care* 1983; 6: 75-86.
59. Herman WH, Sinnock P, Brenner E, et al. An epidemiologic model for diabetes mellitus: incidence, prevalence and mortality. *Diabetes Care* 1984; 7: 367-371.
60. Green A. Epidemiologic and public health aspect of insulin-treated diabetes in Denmark. *Diabetes Care* 1985; 8: 77-81
61. Hamman RF. Diabetes in affluent societies. In: Mann JJ, Pyörälä K, Teuscher A, red. *Diabetes in epidemiological perspective*. Edinburgh-London: Churchill-Livingstone 1983.
62. Damsgaard EM, Faber OK, Fröland A, et al. Prevalence of fasting hyperglycemia and known non-insulin-dependent diabetes mellitus classified by plasma C-peptide: Fredericia Survey of Subjects 60-74 yr. old. *Diabetes Care* 1987; 10: 26-32.
63. Tuomiletho J, Nissinen A, Kivelä SL, et al. Prevalence of diabetes mellitus in elderly men aged 65 to 84 years in eastern and western Finland. *Diabetologia* 1986; 29: 611-615.
64. Reid DD, Hamilton PJS, Keen H, Brett GZ, Jarrett RJ, Rose G. Cardiorespiratory disease and diabetes among middle-aged male civil servants. *Lancet* 1974; mrt. 469-473.
65. Ohlson LO, Larsson B, Eriksson H, Svärdsudd K, Welin L, Tibblin G. Diabetes mellitus in Swedish middle-aged men. The study of men born in 1913 and 1923. *Diabetologia* 1987; 30: 386-393.
66. The Carter Center of Emory University. Closing the gap: the problem of diabetes mellitus in the United States. *Diabetes Care* 1985; 8: 391-406.

67. Boulton AJM, Knight G, Dury J, Ward JC. The prevalence of symptomatic diabetic neuropathy in an insulin-treated population. *Diabetes Care* 1985; 8: 125-128.
68. Davies DD, Hubbard LD, Trautman J, Klein R, (Kroc Coll. Study Group). Studies of retinopathy. *Diabetes* 1985; 34 suppl. 3: 42-49.
69. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic and clinical risk factors with microvascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 428-433.
70. Nathan DM, Singer DE, Godine JE, Hodgson C, Harrington CH, Perlmutter LC. Retinopathy in older type II diabetics. Association with glucose control. *Diabetes* 1986; 35: 797-801.
71. Anderson AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes, an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.
72. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vennet AT. The kidney in maturity-onset diabetes mellitus. A clinical study of 510 patients. *Kidney Int.* 1982; 21: 730-738.
73. The W.H.O. Multinational Study of vascular Disease in Diabetics. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. *Diabetologia* 1985; 28 suppl. : 615-640.
74. Pyörälä K, Laakso M. Macrovascular disease in diabetes mellitus. In: Mann JJ, Pyörälä K, Teuscher K, red. *Diabetes in epidemiological perspective*. Edinburgh-London: Churchill-Livingstone 1983: 183-231.
75. Danowski TS, Bahl VK, Fisher ER. Macrovascular and microvascular disease and their prevention. In: Podolsky S, red. *Clinical Diabetes: Modern management*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1980: 349-361.
76. Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am. J. Med.* 1986; 80 suppl. 5a: 36-53.
77. Skyler JS. Complications of diabetes mellitus: relationship to metabolic function. *Diabetes Care* 1979; 2: 499-509.
78. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1315-1321.
79. Alberti KGMM, Press CM. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. In: Keen H, Jarrett J, red. *Complications of diabetes*. 2e ed. London: Arnold 1982: 231-270.
80. Reitsma WD. Het streven naar een normaal glucose-gehalte in het bloed en de preventie van diabetische microangiopathie en neuropathie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1977; 121: 1815-1817.

81. Greene DA, Lattimer SA, Ulbrecht J, Carroll P. Glucose-induced alterations in nerve metabolism: current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 1985; 8: 290-299.
82. Winegrad AI, Simmons DA, Martin DB. Has one diabetic complication explained? *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 152-154.
83. Winegrad AI. Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 1987; 36: 396-407.
84. Greene DA, Lattimer SA, Sima AF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium - ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 399-406.
85. Greaves M, Preston FE. Hemostatic abnormalities in diabetics. In: Jarrett RJ, red. *Diabetes and heart disease*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 47-80.
86. Petty RG, Morgan DML, Pearson JC, Mahler RF. Stimulation of endothelial cell growth by sera from diabetic patients with retinopathy. *Lancet* 1988; i: 208-211.
87. Reitsma WD. *Diabetes mellitus*. Alphen a.d. Rijn-Brussel Stafleu, 1983.
88. Tchobroutsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978; 15: 143-152.
89. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one, II factors influencing the prognosis. *Diabetologia* 1978; 14: 371-377.
90. West KM, Erdreich LJ, Stober JA. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980; 29: 501-508.
91. U.G.D.P. (University Group Diabetes Program). Effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes VII. Evaluation of insulin therapy: final report. *Diabetes* 1982; 31 suppl. 5: 1-81.
92. U.G.D.P. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976; 25: 1129-1152.
93. Cahill GF, Etzweiler DD, Freinkel N. "Control" and diabetes (Letter). *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1004-1005.
94. Ingelfinger FJ. Debates on diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1228-1230.
95. Siperstein MD, Foster DW, Knowles Jr. HC, Levine R, Madison LL, Roth J. Control of bloodglucose and diabetic vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 1060-1063.
96. Ballegooye E van. Metabole controle en diabetische retinopathie. Micro-symposium *Diabetes Mellitus*, Oogziekenhuis, Rotterdam: 11 dec. 1987.
97. Job D, Eschwege E, Guyot-Argenton C, Aubry JP, Tchobroutsky G. Effect of multiple daily insulin injections on the course of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1976; 25: 463-469.

98. Holman RR, Mayon-White V, Orde-Peckar C, et al. Prevention of deterioration of renal and sensory nerve function by more intensive management of insulin dependent diabetic patients. *Lancet* 1983; i: 204-208
99. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 365-372.
100. Raskin P, Rosenstock J. Blood glucose control and diabetic complications. *Ann. Int. Med.* 1986; 105: 254-263.
101. Steno Study Group. Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1982; i: 121-123.
102. Lauritzen T, Larsen HW, Frost-Larsen K, Deckert T. Effect of 1 year of near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1983; i: 200-204.
103. Dahl-Jørgensen K, Brinckmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetes retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo study. *Br. Med. J.* 1986; 293: 1195-1199.
104. Crepaldi G, Fedele D, Nosadini R, et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. Italian National Research Council (CNR) Study. Two years report. (Abstract.) *Diabetologia* 1987; 30 (suppl.): 510a.
105. Ballegooye E van. Continue subcutane insuline infusie. Een klinisch onderzoek. Diss. Groningen 1984. Amsterdam: M. Spruyt B.V.
106. Tamborlane WV, Puklin JE, Bergman M, et al. Long-term improvement of metabolic control with the insulin-pump does not reverse diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1982; 5 suppl. 1: 58-64.
107. Keen H. Normoglycaemic re-entry and diabetic complications. *Diabetic Med.* 1984; 1: 85.
108. The DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530-545.
109. The DCCT Research Group. Proposed protocol for the clinical trial to assess the relationship between metabolic control and early vascular complications of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 1132-1133.
110. The DCCT Research Group. Are continuing studies of metabolic control and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus justified? The Diabetes Control and Complications Trial. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 246-250.
111. Howard-Williams J, Hillson RM, Bron A, Awdry P, Mann JJ, Hockaday TDK. Retinopathy is associated with higher glycaemia in maturity-onset type diabetes. *Diabetologia* 1984; 27: 198-202.
112. Standl E, Rebell B, Stiegler H. Prevalence and risk profile of incipient diabetic nephropathy in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Abstract *Diabetologia* 1987; 30 suppl: 584a.

113. Holman RR, Hillson RM, Hockaday TDR. Correlates of deteriorating vibration sensitivity three years after diagnosis of "maturity-onset" diabetes. Abstract. *Diabetologia* 1981; 21 (suppl.); 283.
114. Hillson RM, Hockaday TDR, Newton DJ. Hyperglycaemia is one correlate of deterioration in vibration sense during 5 years at diagnosis of type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26: 122-126.
115. Erkelens DW. Orale antidiabetica, zoethouders voor dokter en patiënt. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1983; 127: 2380-2381.
116. Engerman R, Bloodworth JMB, Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 1977; 26: 760-769.
117. Panzram G. Mortality and survival in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 123-131.
118. Paetkau ME, Boyd TAS, Winship B, Grace M. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes* 1977; 26: 46-49.
119. Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 500-502.
120. West KM, Erdreich LS, Stober JA. Absence of a relationship between smoking and diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1980; 3: 250-252.
121. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978; 1: 146-149.
122. Ishihara M, Yukimura Y, Arizawa T, et al. High blood pressure as risk factor in diabetic retinopathy development in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 20-25.
123. Panzram G, Pissarek D, Schauer KJW. Prospektive Verlaufsbeobachtungen beim Langzeit-diabetes. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1987; 112: 1283-1287.
124. Anonymous (Editorial). Prolonged disease-free survival in diabetics. *Br. Med. J.* 1981; 282: 1339-1340.
125. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.* 1988; 296: 156-160.
126. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, Hill RD, Mahmud U, Murells T. Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin dependent diabetes. *Diabetic Med.* 1984; 1: 17.
127. Mattock MB, El-Gohari MR, Jackson RG, et al. Urinary albumin excretion and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetics. *ADDG-Symposium, Oxford.* mrt. 1987.
128. Damsgaard EM, Fröland A, Mogensen CE. Microalbuminuria is a strong predictor of 6-year mortality of elderly type II (non-insulin-dependent) diabetic patients and non-diabetic subjects. A prospective study. Abstract. *Diabetologia* 1988; 31: 483a.

129. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. *Hypertension* 1985; 7 suppl. 11: 3-7.
130. Jarrett RJ, Keen H, Mc Cartney P. The Whitehall study: Ten year follow-up report on men with impaired glucose tolerance with reference to worsening to diabetes and predictors of death. *Diabetic Med.* 1984; 1: 278-283.
131. Jarrett RJ, Mc Cartney P, Keen H. The Bedford Survey: Ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22: 79-84.
132. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose-tolerance. *Lancet* 1980; i: 1373-1376.
133. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
134. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart-disease and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall Study. *Br. Med. J.* 1983; 287: 867-870.
135. Laakso M, Rönnemaa T, Pyörälä K, Kallio V, Puukka P, Penttillä I. Atherosclerotic vascular disease and its risk factors in non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Diabetes Care* 1988; 11: 449-463.
136. Lundershausen R, Pissarek D, Orban S, Panzram F. Results of a ten year prospective study in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients, vascular complications and risk variables. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 (suppl.) : 552a.
137. Kreines K, Johnson E, Albink M, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 235-243.
138. Siitonen O, Uusitupa M, Aro A, Pyörälä K, Voutilainen E. Leg artery disease and cardiovascular risk factors in newly diagnosed type II diabetes. *Acta Endocrinol.* 1983; 103 (suppl. 257): 66.
139. Beach KW, Bedford GR, Bergelin RO. Progression of lower arterial occlusive disease in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988; 11: 464-472.
140. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988; 31: 16-23.
141. Uusitupa M, Siitonen O. The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type II (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985; 28: 653-659.
142. West KM, Erereich LJ, Stoben JA, et al. The role of circulating glucose and triglyceride concentrations and their interactions with other "risk factors" as determinants of arterial disease in nine diabetic population samples from the W.H.O. Multinational Study. *Diabetes Care* 1983; 6: 361-369.
143. Jarrett RJ. Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and coronary heart disease-chicken, egg or neither? *Diabetologia* 1984; 126: 99-102.

144. Barrett-Connor E, Orchard TJ. Insulin-dependent diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Diabetes Care* 1985; 8 suppl. 1: 65-70.
145. Jarrett RJ, Keen H, Grabauskas V. The W.H.O. Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes part 1: General description. *Diabetes Care* 1979; 2: 175-186.
146. Keen H, Jarrett RJ. The W.H.O. Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes part 11: Macrovascular disease, prevalence. *Diabetes Care* 1979; 2: 187-195.
147. Keen H, Jarrett RJ, Fuller JH, Mc Cartney P. Hyperglycaemia and arterial disease. *Diabetes* 1981; 30 suppl.: 49-53.
148. Aro A. Macroangiopathy in type II diabetes. *Acta Endocrinol.* 1984; 104 suppl. 262: 75-78.
149. Paisey RB, Arredondo G, Villalobos A, Lozano O, Guevara L, Kelly S. Association of differing dietary, metabolic and clinical risk factors with macrovascular complications of diabetes: a prevalence study of 503 Mexican type II diabetic subjects 1. *Diabetes Care* 1984; 7: 421-427.
150. Groop PH, Tötterman KJ, Saloranta S, Groop L. Risk factors and markers for coronary heart disease in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 526a.
151. Stout RW. Insulin and atheroma- an update. *Lancet* 1987; i: 1077-1079.
152. Jarrett RJ. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988; 31: 71-75.
153. Reaven GM, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 1987; ii: 435-436.
154. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Demets DL. Blood pressure and hypertension in diabetes. *Am. J. Epidemiol.* 1985; 122: 75-89.
155. Christlieb AR. The hypertension of diabetes. *Diabetes Care* 1982; 5: 50-57.
156. Sprafka JM, Bender AP, Jagger HG. Prevalence of hypertension and associated risk factors among diabetic individuals. The Three-City-Study. *Diabetes Care* 1988; 11: 17-22.
157. O'Hara JA. The enigma of insulin resistance and hypertension. Insulin-resistance, blood pressure and the circulation. *Am. J. Med.* 1988; 84: 500-510.
158. Nikkilä EA. Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes. In: Jarrett RJ, red. *Diabetes and heart disease.* Amsterdam: Elsevier, 1984: 133-157.
159. Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O, Pyörälä K. Cardiovascular morbidity in middle-aged type II (non-insulin-dependent) diabetic patients and control subjects during 5 year follow-up. The effect of risk factors on morbidity in diabetic patients. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 591a.
160. Sevrour PW, Elkeles RS. High density lipoproteins, diabetes and diabetic macrovascular disease. *Diabetic Med.* 1985; 2: 348-351.

161. Elkeles RS, Rains SGH, Wilson GA, Richmond W. Does glycaemic control affect high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in type II diabetes. A prospective study. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 516a.
162. Reckless JPD, Betteridge DJ, Wu P, Payne B, Galton DJ. High-density and low-density lipoproteins and prevalence of vascular disease in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1978; 1: 883-886.
163. Kannell WB, Garrison RJ, Wilson PWF. Obesity and nutrition of elderly diabetic patients. *Am. J. Med.* 1986; 80 suppl. 5a: 22-31.
164. Huupponen RK, Viikari JS, Sairimaa H. Correlation of serum lipids with diabetes control in Sulfonylurea treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 6: 575-578.
165. Winocour PH, Durrington PM, Ishola M, et al. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure and lipoproteins in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1648-1651.
166. Maurer SM, Steffes MW, Brown DM. The kidney in diabetes. *Am. J. Med.* 1981; 70: 603-612.
167. Ireland JT, Viberti GC, Watkins PJ. The kidney and renal tract. In: Keen H, Jarrett J, red. *Complications of diabetes*. pg. 137-178; 2e ed. London: Arnold, 1982.
168. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. *Diabetes* 1983; 32 suppl.2: 64-78.
169. Gaal L van, Moeremans M, Leeuw I van, Bekaert J. Verloop en behandeling van diabetische nefropathie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1986; 130: 348-351.
170. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Bending JJ. Long term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.* 1983; 286: 598-602.
171. Hanssen KF, Dahl- Jørgensen K, Lauritzen T, Feldt-Rasmussen B, Brinchman-Hansen O, Deckert T. Diabetic control and microvascular complications: the near-normoglycaemic experience. *Diabetologia* 1986; 29: 677-684.
172. Wolffenbuttel BHR, Toorenenbergen AW van, Blijenberg BG, Verschoor L, Weber RFA. De bepaling van de albuminurie-uitscheiding in de urine voor vroegtijdige opsporing van nefropathie bij patiënten met diabetes mellitus. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1986; 130: 1995-1998.
173. Grenfell A. (Microalbuminuria Collaborative Study Group) Screening for at risk microalbuminuria in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 (Suppl.): 525a.
174. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; i: 1430-1432.
175. Parving HH, Oxenbøel B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumen excretion. *Acta Endocrinol.* 1982; 100: 550-555.

176. Jarrett RJ, Viberti GC. Risk of nephropathy in diabetes mellitus: problems of methodology and terminology. *Diabetologia* 1985; 28: 181.
177. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 356-360.
178. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hegedüs L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 665-670.
179. Mogensen CE. Management of diabetic renal involvement and disease. *Lancet* 1988; i: 867-870.
180. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br. Med. J.* 1987; 295: 515-517.
181. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 410-415.
182. Mathiesen ER, Rönn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Microalbuminuria precedes elevation in blood pressure in diabetic nephropathy, Abstract. *Diabetologia* 1988; 31: 519a.
183. Bilous RW. Persoonlijke mededeling. (1988)
184. Christensen CK, Mogensen CE. The course of incipient diabetic nephropathy, studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med.* 1985; 2: 97-102.
185. Mogensen CE. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.* 1982; 285: 685-688.
186. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; i: 1175-1178.
187. Schnack Ch, Scheithauer W, Winkler J, Gisinger Ch, Schernthaner G. Prevalence of microalbuminuria in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of duration of disease, glycaemic control and bloodpressure. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 576a.
188. Standl E, Rebell B, Stiegler H, et al. Prevalence and risk profile of incipient diabetic nephropathy in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl. : 584a.
189. Hasslacker C, Wolfram M, Steck G, Wahl P, Ritz E. Diabetische Nephropathie bei type II Diabetes. Einfluss von Stoffwechselkontrolle und Blutdruck auf Entwicklung und Verlauf. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1987; 112: 1445-1449.
190. Christiansen JS. Glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1985; 2: 235-239.
191. Watkins PJ. Diabetic nephropathy-prevalence, complications and treatment. *Diabetic Med.* 1985; 2: 7-12.
192. Klein R, Klein BEK, Moss S, De Mets DL. Proteinuria in diabetes. *Ann. Intern. Med.* 1988; 148: 181-186.

193. Uusitupa M, Siitonen O, Penttillä I, Aro A, Pyörälä K. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1987; 10: 191-194.
194. Mattock MB, Scott GS, El-Gohari R, Jackson PG, Keen H. High prevalence of ischaemic heart-disease and hyperlipidaemia in type II (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. Abstract. *Diabetologia* 1986; 26 suppl.: 570a.
195. Gall MA, Skött P, Damsbo P. The prevalence of micro- and macroalbuminuria, retinopathy, arterial hypertension and large vessel disease in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Abstract. *Diabetologia* 1988; 31: 492a.
196. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ. The effect of hypertension and proteinuria in type II (non-insulin-dependent) diabetes. Abstract. *Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 562a.
197. Borch-Johnson K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1987; 294: 1651-1654.
198. Djick PJ. The causes, classification and treatment of peripheral neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 283-286.
199. Bertelsmann FW. Quantitative assesment of peripheral nerve function in diabetes mellitus. Dissertatie Amsterdam 1987; uitgave Free University Press.
200. Harati Y. Diabetic peripheral neuropathies. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 546-559.
201. Hogenhuis LAH. Diabetes and the nerve. Dissertatie Leiden 1979.
202. Mc. Bride MR, Mistretter CM. Light touch thresholds in diabetic patients. *Diabetes Care* 1982; 5: 311-315.
202. Lowenthal LM, Hockaday TDR. Vibration sensory thresholds depend on pressure of applied stimulus. *Diabetes Care* 1987; 10: 100-102.
204. Hermans JJ, Bertelsmann FW, Beaufort CE de, Bruining GJ. Quantitative sensory examination in children with diabetes mellitus. Abstract. *Diabetologia* 1986; 29 suppl.: 547a.
205. Guy RJC, Clark CA, Malcolm PH, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28: 131-137.
206. Graf RJ, Halter JB, Halar E, Porte Jr D. Nerve conduction abnormalities in untreated maturity-onset diabetes, relation to levels of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin. *Ann. Intern Med.* 1979; 90: 298-303.
207. Hockaday TDR, Hillson RM, Smith B. Correlates of deterioration in pedal vibration sensory threshold over 5 years from diagnosis of maturity-onset diabetic patients. Abstract. *Diabetologia* 1982; 22 suppl.: 174.
208. Service FJ, Rizza RA, Daube JR, O'Brien PC, Djick PJ. Near normoglycaemia improved nerve conduction and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28: 722-727.
209. Mayne N. Neuropathy in the diabetic and non-diabetic population. *Lancet* 1965; ii: 1313-1316.

210. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* 1982; 285: 916-918.
211. Rupp P, Lautenbacher S, Strian F, Baldermann H, Hasebeck M. Relationship between autonomic and somatosensory neuropathy in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Abstract. Diabetologia* 1987; 30 suppl.: 576a.
212. Ewing DJ. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarrett RJ, red. *Diabetes and heart disease*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 99-132.
213. Sundvis G, Lillja B. Autonomic neuropathy in diabetes. A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; 8: 129-132.
214. Pfeiffer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984; 7: 447-453.
215. Bernstein RK. RR interval studies. A simple office protocol for evaluation of cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1984; 7: 510-512.
216. Wieling W. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Dissertatie Amsterdam* 1983. Uitgeverij Rodopi.
217. Rönnekaa T, Knuts LR, Liukkonen I. Prevalence of foot problems and need for foot care in an unselected diabetic population. *Abstract. Diabetologia* 1988; 31: 536a.
218. Crebolder HFJM. De huisarts en de diabetische voet. In: *Syllabus PAOG Hoytema Cursus Enschede. De diabetische voet*; 1986: 57-63.
219. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983; 6: 87-91.
220. Edmonds ME, Nicolaides KH, Watkins PJ. Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med.* 1986; 3: 56-59.
221. Michels RPJ. Consensus "diabetische voet". *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1987; 131: 112-116.
222. Shuman CR, Podolsky S. Surgery in the diabetic patient. In: Podolsky S, red. *Clinical diabetes: modern management*. New York: Appleton-Century-Crofts, 1980: 509-535.
223. Corbin DOC, Young RJ, Morrison DC, et al. Blood flow in the foot, polyneuropathy and foot ulceration in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 468-473.
224. Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br. Med. J.* 1986; 292: 87-90.
225. Casparie AF. Pathofysiologie van de diabetische voet. Symposium "De diabetische voet". *PAOG Hoytema Cursus. Enschede* 1986: 7-16.
226. Logerfo FW, Coffman JE. Vascular and microvascular disease of the foot in diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 1615-1619.
227. Michels RPJ. De kliniek van de diabetische voet. Symposium "De diabetische voet". *PAOG Hoytema Cursus Enschede* 1986; 17-22.

228. Casparie AF. De diabetische voet. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1978; 122: 137-141.
229. Henkes HE, Balen AThM van, Oogheekunde 2e druk. Amsterdam: Elsevier, 1983.
230. Kritzinger EE, Taylor KG. Diabetic eye disease. An illustrated guide to diagnosis and management. Lancaster: MTP Press Ltd, 1984.
231. Kohner EM, McLeod D, Marshall J. Diabetic eye disease. In: Keen H, Jarrett J, red. Complications of Diabetes. 2e ed. London: Arnold E, 1982: 19-108.
232. Hockaday TDR. Diabetic Maculopathy. Br. Med. J. 1983; 286: 915-916.
233. Stevens TS. Diabetic maculopathies. Int. Ophthalmol. Clin. 1981; 21: 11-26.
234. Oakley N, Hill DW, Joplin GF, Kohner EM, Russell Fraser T. Diabetic retinopathy. The assessment of severity and progress by comparison with a set of standard fundus photographs. Diabetologia 1967; 3: 402-405.
235. Anonymous. Report 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981; 21: 210-226.
236. Kohner EM, Lawson PM, Ghosh G, Testa M. (Kroc Coll. Study Group). Assessment of fluorescein angiograms. Diabetes 1985; 34 suppl. 3: 56-60.
237. Dornan TL, Mann JI, Turner R. Factors protective against retinopathy in insulin-dependent diabetics free of retinopathy for 30 years. Br. Med. J. 1982; 285: 1073-1077.
238. Jarrett RJ. Microvascular disease in diabetes mellitus. In: Mann JI, Pyörälä K, Teuscher A, red. Diabetes in epidemiological perspective. Edinburgh-London: Churchill-Livingstone, 1983: 240-304.
239. Janka HU, Rand LI, Warram JH, Krolewski AS. Glycosylated haemoglobin and diastolic blood pressure are the major predictors of progression of background diabetic retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes. Abstract. Diabetologia 1988; 31: 504a.
240. Dornan TL, Carter RD, Bron AJ, Turner RC, Mann JI. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy. Diabetologia 1982; 22: 167-170.
241. Dornan TL, Ting A, McPherson CK, et al. Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. Diabetes 1982; 31: 226-231.
242. Owens DR, Jones D, Shannon AG, et al. Retinopathy in newly presenting type II (non-insulin-dependent) diabetic patients. Abstract. Diabetologia 1987; 30 suppl.: 565a.
243. Maneschi F, Foley K, Mashita K, Bloom SR, Alberti KGMM, Kohner EM. Metabolic and hormonal factors in the pathogenesis of retinopathy in type II diabetes: insulin resistance, residual insulin secretion, intermediate metabolites, growth hormone, prolactin, gastrointestinal hormones. Diabetologia 1982; 22 suppl. 1: 182.

244. Klein R, Klein BEK, Moss SE. A population-based study of diabetic retinopathy in insulin-using patients, diagnosed before 30 years of age. *Diabetes Care* 1985; 8 suppl. 1: 71-76.
245. Teuscher A, Schnell H, Wilson PFW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasmagluucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988; 11: 246-251.
246. Dorf A, Ballintine EJ, Bennett PH, Miller M. Retinopathy in Pima Indians. Relationship to glucose level, duration of diabetes, age at diagnosis of diabetes and age at examination in a population with a high prevalence diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25: 554-560.
247. Aldington SJ, Kohner EM, Nugent Z. Retinopathy at entry in the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) of maturity onset diabetes. ADDDG-Symposium, Oxford mrt. 1987.
248. Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL, Wilson PWF. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham heart study and the Framingham eye study. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128: 402-409.
249. Nielsen NV. Diabetic retinopathy II. The course of retinopathy in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents and diet regime alone. An one year epidemiological cohort study of diabetes mellitus. The island of Falster Denmark. *Acta Ophthalmol* 1984; 62: 266-273.
250. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years. *Arch. Ophthalmol* 1984; 102: 527-532.
251. Herman WH, Teusch SM, Sepe SJ, Sinnock P, Klein R. An approach to the prevention of blindness in diabetes. *Diabetes Care* 1983; 6: 608-613.
252. Riaskoff S. Preventie en behandeling van diabetische retinopathie. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1977; 121: 1206-1212.
253. Centraal Bureau voor Statistiek. Leeftijdsopbouw naar burgerlijke staat en geslacht. 1 januari 1985 (computeruitdraai).
254. Welborn TA, Garcia-Webb P, Bonser AM. Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 616-619.
255. Rendell M. C-peptide levels as a criterion in treatment of maturity-onset diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1983; 57: 1198-1206.
256. Small M, Cohen HN, Beastall GH, Mac Cuish AC. Comparison of oral glucose loading and intravenous glucagon injection as stimuli to C-peptide secretion in normal men. *Diabetic Med.* 1985; 2: 438-446.
257. Bronsveld J, Moerman F, Zwanenburg JM. Persoonlijke mededeling.
258. Pagter AGF de. Persoonlijke mededeling.

259. Demo-bevolkingsgegevens en normvraagstellingen van Markt- en Opinieonderzoek. Uitgave Ver. Voor Marktonderzoeksbureau, Amsterdam 1984/1985.
260. Mulder JD, Terpstra J. Diabetes mellitus. Utrecht: Bunge, 1981.
261. Meyboom-de Jong B. Vetzucht. Huisarts Wet 1986; 29: 178-183.
262. Koster M, Dunning AJ. Hypertensie: Gids voor de huisarts. Amsterdam: Excerpta Medica, 1978.
263. Overdijk T. (N.H.I.) Huisarts en hypertensie. Utrecht: Uitgave NHI, 1980.
264. Schmidt FH. Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. Klin. Wschr. 1961; 39: 1244.
265. Miedema K, Modder CP, Penders TJ. Affiniteitschromatografie (glycogel, Pierce,-Rockford, III, USA), volgens Nederlands protocol opgesteld. Persoonlijke mededeling.
266. Mallia AK, Hermanson GT, Krohn RI, Fujimoto EK, Smith PK. Preparation and use of a boronic acid affinity support for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins. Anal. letters 1981; 14: 649-661.
267. Paisey RB, Bradshaw P, Hartog M. Home blood glucose concentrations in maturity-onset diabetes. Br. Med. J. 1980; 280: 596-598.
268. Muir A, Howe-Davies SA, Turner RC. General practice care of non-insulin-dependent diabetes with fasting blood glucose measurements. Am. J. Med. 1982; 73: 637-640.
269. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 341-346.
270. Casparie AF, Miedema K. HbA1c en diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1980; 124: 930-934.
271. Blanc MH, Barrett DM, Gleason RE, Dunn PJ, Soeldner JS. Hemoglobin A1c compared with three conventional measures of diabetes control. Diabetes Care 1981; 4: 349-353.
272. Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. Measurements of glucose control. Diabetes Care 1987; 10: 225-237.
273. Morris LR, Mc Gee JA, Kitabchi AE. Correlation between plasma and urine glucose in diabetes. Ann. Int. Med. 1981; 94: 469-481.
274. Eijk HG van. Waarmee kunnen patiënten met diabetes mellitus het glucosegehalte in urine en bloed meten? Ned. Tijdschr. Geneesk. 1984; 128: 315-317.
275. Anonymous. Double Antibody RIA. Productnr. KPEDI, DPC. Los Angeles, USA (brochure).
276. Bartels H, et al. Serum Kreatininbestimmung ohne Entweissen. Clin. Chem. Acta 1972; 37: 193.
277. Jongeneel J. Eiwitbepaling in eiwitarme vloeistoffen, een evaluatie van de Coomassie Brilliant Blue methode. NVKC tijdschr, 1982; 4: 170-172.

278. Anonymous. Double Antibody RIA. Productnr. KHAD2, DPC, Los Angeles, USA. (brochure).
279. Siedel J, et al. Improved reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol. *J. Clin Chem, Clin Biochem.* 1981; 19: 838.
280. Boven ThH, Abraham K, Baumann H, Rösler-Engelhardt A. HDL-cholesterinbestimmung mit verschiedenen Präcipitationverfahren. *Lab. Med.* 1983; 7: 89-95.
281. Bergmeyer HU. (ed) *Methods of Enzymatic Analysis.* 2nd English edition 1974; 1813 e.v.
282. Blackburn H, Neys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The Electrocardiogram in population studies. *Circulation* 1960; 21: 1160-1175.
283. Oosterhuis JA. Oogheekundig onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1987; 131: 2005-2006.
284. Bancroft HB. *Introduction to biostatistics.* New York London; Evanston, Harper en Row. 1966 1e ed.
285. Rothman KJ. *Modern Epidemiology* pg. 82-97, Boston-Toronto; Little, Brown and Comp., 1986.
286. Knottnerus JA, Volovics A. Het beschrijven en samenvatten van gegevens van groepen. *Huisarts Wet* 1987; 30: 351-356.
287. Knottnerus JA, Volovics A. Associatiematen voor etiologische en prognostische verbanden. *Huisarts Wet* 1987; 30: 391-393.
288. Knottnerus JA, Volovics A. Correlatie en regressie. *Huisarts Wet* 1988; 31: 18-22.
289. Knottnerus JA, Volovics A. Statistische toetsen. *Huisarts Wet* 1988; 31: 100-104.
290. Knottnerus JA, Volovics A. Over validiteit, vergelijkbaarheid en verstorende variabelen. *Huisarts Wet* 1988; 31: 135-140.
291. Knottnerus JA, Volovics A. Het analyseren van de invloed van meer dan één variabele. *Huisarts Wet* 1988; 31: 207-211.
292. Eyk JThM van, Gubbels JW. Wetenschappelijk onderzoek in de huisartsgeneeskunde. CWO, Ned. Huisartsen Genootschap, Utrecht, 1983.
293. Veldhuyzen van Zanten SJO, Hydra A. Onderzoek naar variatie tussen waarnemers met behulp van kappa. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1988; 132: 199-202.
294. Reenders K, Nobel E de, Weel C van. Diabetes mellitus in een groepspraktijk. I. Diagnostiek, controle en behandeling. *Huisarts Wet* 1988; 31: 327-330.
295. Reenders K, Nobel E de, Weel C van. Diabetes mellitus in een groepspraktijk. 2. Complicaties. *Huisarts Wet* 1988; 31: 359-363.
296. Afdeling Burgerzaken Gemeente Heerde. Tabellen leeftijdsopbouw naar burgerlijke staat en geslacht. Heerde 1986.
297. Zabel-Langhennig R, Fiedler A. Prevalence of nephropathy in type II (non-insulin-dependent) diabetes within a geographically defined population. *Abstract. Diabetologia* 1985; 561a.

298. Jennings AM. Are we reaching those most in need? ADDDG-symposium, Troense (Denemarken). (Pers. mededeling).
299. Upton CE. Diabetic Community Care. Practitioner 1975; 215: 83-86.
300. Anonymous. Diabetes, who cares? Update 1977; 455-457.
301. Goldstein DE. Is glycosylated hemoglobin clinically useful. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 384-385.
302. Reitsma WD. De betekenis van geglycosyleerd hemoglobine voor de diagnostiek en behandeling van diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1985; 129: 1718-1720.
303. Anonymous. UK Prospective Diabetes Study (A Multicenter Study). II reduction in HbA1c with basal insulin supplement, sulfonylurea or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. Diabetes 1985; 34: 793-798.
304. Kratky AP. An audit of the care of diabetics in one general practice. J. R. Coll. Gen. Pract. 1977; 27: 536-542.
305. Day JL, Humphreys H, Alban-Davies H. Problems of comprehensive shared diabetes care. Br. Med. J. 1987; 294: 1590-1592.
306. Horst F vd, Meulders W. Een beetje suiker. Een onderzoek onder oudere diabetespatiënten. R.U. Limburg; Maastricht 1982.
307. Anonymous. UK Prospective Study of therapies of maturity-onset diabetes. 1. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. Diabetologia 1983; 24: 404-411.
308. Dornan C, Fowler G, Mann JJ, Markus A, Thorogood M. A community study of diabetes in Oxfordshire. J. R. Coll. Gen. Pract. 1983; 33: 151-155.
309. Wilkes E, Lawton EE. The diabetic, the hospital and primary care. J. R. Coll. Gen. Pract. 1980; 30: 199-206.
310. Hayes TM, Harries J. Randomised controlled trial of routine general practice care for type II diabetics. Br. Med. J. 1984; 289: 728-730.
311. Jarrett RJ. The epidemiology of coronary heart disease and related factors in the context of DM and IGT. In: Jarrett RJ, red. Diabetes and heart disease. Amsterdam: Elsevier, 1984.
312. Garcia MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes 1974; 23: 105-111.
313. Knuiman JT, Katan MB. Cholesterolniveaus in serum in Nederland in vergelijking met die in de Verenigde Staten. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1985; 129: 2500-2505.
314. Rose G, Keen H, Jarrett J. Epidemiologic methods in diabetic macrovascular disease. Diabetes Care 1979; 2: 91-97.

315. Stoffers HEJH, Kaiser V, Lemmens ThGJ, Knottnerus JA. Perifeer arterieel obstructief vaatlijden in de huisartspraktijk: een verborgen ziektebeeld? Huisarts Wet. 1988; 31: 202-206.
316. Beach KW, Strandness Jr. DE. Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1980; 79: 882-888.
317. Yudkin S, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Lancet 1988; ii: 530-533.
318. Sosenko JM, Kato M, Soto RA, Gadia MT, Ayyar DR. Specific assessments of warm and cool sensitivities in adult diabetic patients. Diabetes Care 1988; 11: 481-483.
319. Sosenko JM, Gadia MT, Natori N, Ram Ayyar D, Ramos LB, Skyler JS. Neurofunctional testing for the detection of diabetic peripheral neuropathy. Arch. Int. Med. 1987; 147: 1741-1744.
320. Ryder REJ, Young S, Hayes TM, Vora J, Ateia J, Owens DR. The Cannon CR3-45 NM Polaroid-non-mydratic camera, a further improvement in the screening for diabetic retinopathy. Abstract. Diabetic Med. 1985; 2: 314a.
321. Ryder REJ, Vora JP, Ateia J, Owens DR, Hayes TM, Young S. Possible new method to improve detection of diabetic retinopathy. Polaroid-non-mydratic retinal photography. Br. Med. J. 1985; 291: 1256-1257.
322. Dolben J, Vora J, Ateia J, Owens DR. Retinal photography in diabetic patients. Abstract. Diabetologia 1987; 30: 514a.
323. Jones D, Dolben J, Owens DR, Vora JP, Young S, Creagh FM. Non-mydratic Polaroid photography in screening for diabetic retinopathy: evaluation in a clinical setting. Br. Med. J. 1988; 296: 1029-1030.
324. Kar WJAM vd. Een onderzoek naar de waarde van de fundusfotografie bij het opsporen van diabetische retinopathie in de huisartsenpraktijk. Diss. Nijmegen 1988. Meppel: Krips Repro.
325. Morley JE, Mooradian AD, Rosenthal MJ, Kaiser FE. Diabetes mellitus in elderly patients. Is it different? Am. J. Med. 1987; 83: 533-544.
326. Voorn ThB. Patiënten met chronische ziekten in de huisartsenpraktijk. In: Es JC van, red. Het Medisch Jaar 1985. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema 1985.
327. Bennett PH, Knowler WC. Early detection and intervention in diabetes mellitus, is it effective. J. Chron. Dis. 1984; 37: 653-666.
328. Hawthorne VM, Cowie CC. Some thoughts on early detection and intervention in diabetes mellitus. J. Chron. Dis. 1984; 37: 667-669.
329. Wolffenbuttel BHR, Weber RFA, Koetsveld PM van, Verschoor L. Orale bloedsuiker verlagende middelen of insuline bij niet van insuline afhankelijke patiënten met diabetes? Ned. Tijdschr. Geneesk. 1988; 132: 743-744.
330. Taylor R. Insulin for the non-insulin-dependent. Br. Med. J. 1988; 296: 1015-1016.

331. Ireland JJ, Thomson WST, Williamson J. Prognosis in diabetes. In: Diabetes Today. A Handbook for the Clinical Team. Aylesbury: HM + M Publishers 1980: 253.
332. Selz B, Nijffenegger U, Bürgi H. Wann sollen stabile Altersdiabetiker auf Insulin umgestellt werden? Schweiz Med. Wschr. 1980; 110: 1534-1537.
333. Straumann M, Staffeldbach O, Sonnenberg GE, Keller U, Berger W. Vor- und Nachteile der Insulintherapie bei älteren Diabetikern mit asymptomatische Hyperglykämie. Schweiz Med. Wschr. 1979; 109: 1816-1820.
334. Rubinstein K, Myska V. Pathogenesis and treatment of diabetic maculopathy. Br. J. Ophthalmol 1974; 58: 76-84.
335. Schumacher MC, Smith KR. Diabetes in Utah among adults. Interaction between diabetes and other risk factors for microvascular and macrovascular complications. Am. J. Public Health 1988; 78: 1195-1201.
336. Geelhoed-Duyvestein PHLM, Bakker K. Periodiek onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1988; 132: 593-594. (brief)
337. Singh BM, Holland MR, Thorn PA. Metabolic control of diabetes in general practice clinics: comparison with a hospital clinic. Br. Med. J. 1984; 289: 726-728.
338. Hill RD. Shared care for diabetics. Update; 1978: 1339-1345.
339. Gatling W, Mullee MA, Hill RD. The characteristics of a community based diabetic population. Symposium ADDDG; Oxford, mrt. 1987.
340. Jonker JJ, Rozendaal AA. Tweejaars resultaten van het Diabetes Centrum Rotterdam (DCR). TGO, Tijdschrift voor Therapie, Geneesmiddel en Onderzoek 1988; 13: 209-220.
341. Ballegooie E van, Reitsma WD, Sluiter WJ, Doorenbos H. De verbetering van de diabetes mellitus bij patiënten die zichzelf controleren en reguleren onder poliklinisch toezicht. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1983; 127: 44-50.
342. Veen EA van. Zelfcontrole in Nederland: onbegonnen werk. Voordracht Nordisk Microsymposium 1984.
343. Razenberg PPA. Insuline voor niet van insuline afhankelijke patiënten met diabetes mellitus. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1986; 130: 1514-1516.
344. Sande F vd. De diabetische voet. Scriptie Diaconessenhuis Heemstede 1988.
345. Kostner GM, Karade I. Lipoprotein alterations in diabetes mellitus. Diabetologia 1988; 31: 717-722.
346. Wojciechowski MT. Systematic care of diabetic patients in a general practice. J.R. Coll. Gen. Pract. 1982; 32: 531-533.
347. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, De Mets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy J.A.M.A. 1988; 260: 2864-2871.
348. Ferner RE, Neil HAW. Sulphonylureas and hypoglycaemia. Br. Med. J. 1988; 296: 949-950.

349. Cooper ME, Frauman A, O'Brien RC, Seeman A, Murray RML, Jerums G. Progression of proteinuria in type 1 and 2 diabetes. *Diabetic Med.* 1988; 5: 361-368.
350. Stern MP, Haffner SM. Prospective assessment of metabolic control in diabetes mellitus. *J.A.M.A.* 1988; 260: 2896-2897.
351. Moor MJ, Gadsby J. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in general practice. *The Practitioner* 1984; 228: 675-679.
352. Wilks JM. Diabetes- a disease for general practice. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1973; 23: 46-54.
353. Ree JW van, Bosch WJHM vd. Praktijkmanagement en hypertensiebeleid. *Huisarts Wet.* 1985; 28: 133-136.
354. Dujardin BCG, Royers AFM, Schoorl M. Laboratoriumonderzoek van reflectometers voor diabetische zelfcontrole. *Huisarts Wet.* 1987; 30: 207-209.
355. Jarrett J, Stewart T, Rogers L. Diabetes III. Complications and organisation long-term management. *Br. Med. J.* 1981; 283: 763-765.

Nawoord.

Toen ik mij afvroeg wat ik nog meer naast het werk als huisarts zou kunnen doen, kruisten twee enthousiaste internisten mijn pad.

Prof. Dr. A.F. Casparie, Ton, jij stond mede aan de wieg van dit onderzoek dat in jouw Zwolse tijd van start ging.

Dank voor je scherpe en kritische begeleiding van dit proefschrift. Een geluk, voor mij althans, was het feit dat je na de benoeming tot hoogleraar te Rotterdam in Hattem bleef wonen.

De tweede initiator van dit onderzoek, Dr. E. van Ballegooie, Evert, ook jou dank ik voor de meer dan enthousiaste steun.

De opbouwende kritiek was die van een internist met de instelling van een huisarts. Ook Prof. Dr. E. van der Does dank ik voor zijn begeleiding in de Rotterdamse fase van dit onderzoek. Emiel, snel raakte je thuis in het te Zwolle gestarte project en als huisarts in hart en nieren wees je me op de huisartsgeneeskundige aspecten van het onderzoek.

In de dank wil ik ook de nauwgezette arbeid van de overige twee leden van de promotiecommissie betrekken.

De statistische bewerking van de gegevens werd verricht door Drs. Paul Mulder van de afdeling Biostatistiek (E.U.R.). Onvermoeibaar en efficiënt hielp hij in een fase, die ook een lange martelgang had kunnen worden.

De laboratoriumbepalingen werden in het klinisch-chemisch laboratorium van de Weezenlanden te Zwolle verricht. (Dr. K. Miedema en mevr. Drs. Baronesse E.J.G.M. van Voorst tot Voorst). Het ijzersterke optimisme van Kor Miedema op het moment dat de helft van de gegevens was "zoekgeraakt" in de computer, heeft mij destijds op de been gehouden.

De polaroid-fundusfoto's werden beoordeeld door de oogarts Hans Keur te Zwolle. Menko Jan de Boer, cardioloog te Zwolle, hielp bij de E.C.G.-beoordeling. Ik dank jullie beide voor al dit avondwerk.

De directie van het Ziekenhuis de Weezenlanden dank ik voor de voortreffelijke faciliteiten, verleend voor dit onderzoek. Met name dient Mevr. F.E.G. Huls genoemd te worden voor de grote inzet waarmee zij erin slaagde alle publikaties te bemachtigen. Ook Rein van der Wal, medisch fotograaf in hetzelfde ziekenhuis, dank ik voor zijn inspanningen bij de fundusfotografie.

Zeer gewaardeerd is ook de al in vroeg stadium verleende hulp van de heer J. Assink, automatiseringsdeskundige in de Weezenlanden.

Thermoesthesiometrie was mogelijk door het gebruik van apparatuur afkomstig uit het Ziekenhuis van de Vrije Universiteit te Amsterdam. Prof. Dr. E.A. v.d. Veen dank ik voor zijn bemiddeling in dezen.

Zeker mag de deelname aan het onderzoek op vrijwillige basis van 276 mensen uit Heerde niet onvermeld blijven. Zonder hen was het onderzoek niet gelukt.

Bij de vorming van de onderzoeksgroepen te Heerde zijn mijn collega's Evert Jan van Apeldoorn, Jaap de Ru en Tom Straatsma actief geweest. Hen dank ik, evenals Otto Lourens voor zijn logistieke en psychologische steun.

Niet vergeten mag ook worden de hulp van taxibedrijf v.d. Beld voor dagelijks transport van monsters naar Zwolle.

Waarneming werd door Ineke Mol op voortreffelijke wijze verricht. Het typewerk werd mede gedaan door mijn assistentes Hetty Disbergen resp. Dineke Meijer.

Het nauwgezet inbrengen van gegevens werd toevertrouwd aan Gerben Meershoek en Janine Faber. Ellia van der Togt maakte het manuscript op volmaakte wijze gereed. Het als een "schoolmeester" nalopen van de tekst op stijlfouten was het werk van mijn vriend Marcel van Westen. Vormgeving en druk werden fraai verzorgd door resp. Roelof Koebrugge en de firma v/d Most.

Financieel werd het onderzoek mogelijk gemaakt door de grote bijdrage van het Diabetes Research Fonds. De druk werd deels mogelijk gemaakt door Eli-Lilly Nederland, terwijl VH-Instruments de funduscamera in bruikleen ter beschikking stelde.

Tot slot wil ik degene danken die niet bedankt wilde worden; mijn vrouw Ans. Zonder haar daadwerkelijke inzet in de vorm van bloedafnemen, patiënten ophalen in weer en wind, eindeloze thermoesthesiometriebepalingen, was het nooit zover gekomen!

De kinderen, Cathelijne, Justus en Beatrijs, hebben zich in dit familieproject groots gehouden; ook jullie bedankt.

Curriculum vitae

Simon Verhoeven werd op 20 augustus 1948 geboren te Utrecht. Daar doorliep hij ook het Christelijk Gymnasium. Van 1966 tot 1973 studeerde hij medicijnen aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. In deze tijd was hij tevens werkzaam als student-assistent bij het Fysiologisch Laboratorium. In 1973 volgde hij een jaar de huisartsenopleiding van het Utrechts Universitair Huisartseninstituut (hoofd: Prof. Dr. J.C. van Es). In deze periode was hij als assistent-huisarts werkzaam in de destijds bestaande huisartspraktijken te Heerde. Als dienstplichtig militair arts werkte hij in de jaren 1974-1975 als assistent anaesthesie in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht (hoofd: Instituut voor Anaesthesiologie: Prof. Dr. B. Smalhout). Medio 1975 startte hij een huisartspraktijk te Heerde, waarin hij op dit moment met veel plezier werkt.

