

Overschakeling op insuline bij NIADM-patiënten

Een literatuurstudie naar criteria, voorkomen en belemmerende factoren

L.J. VELTMAAT
K. MIEDEMA
K. REENDERS

Veltmaat LJ, Miedema K, Reenders K. Overschakeling op insuline bij NIADM-patiënten. Een literatuurstudie naar criteria, voorkomen en belemmerende factoren. Huisarts Wet 1995; 38(13): 608-13.

Samenvatting Door middel van literatuuronderzoek is getracht na te gaan wanneer er sprake is van secundair falen bij NIADM-patiënten en welke factoren overschakeling op insuline belemmeren. In totaal 36 artikelen over secundair falen werden opgespoord, waarvan 8 onderzoeksverslagen; deze waren echter moeilijk te vergelijken, doordat de gehanteerde criteria en de onderzochte populaties nogal verschillen. Belemmerende factoren werden beschreven in 35 artikelen. Angst voor insulinetherapie bij de patiënt en de motivatie van de huisarts waren de belangrijkste factoren. Voor overschakeling op insuline waren geen eenduidige criteria te vinden; de factoren die deze overschakeling belemmeren, zijn voor een groot deel te beïnvloeden door betere voorlichting van de patiënt en meer motivatie van de huisarts. Daarnaast zal de huisarts per patiënt moeten afwegen of overschakeling gewenst is.

Rijksuniversiteit Groningen, Vakgroep huisartsgeneeskunde, Antonius Deusinglaan 4, 9713 AV Groningen.
Mw. drs. L.J. Veltmaat, mw. drs. K. Miedema, beiden co-assistent. Dr. K. Reenders, huisarts.
Correspondentie: mw. drs. L.J. Veltmaat.

Inleiding

De belangstelling voor non-insuline-afhankelijke diabetes mellitus (NIADM) neemt de laatste jaren sterk toe. Enerzijds komt dit door de hoge prevalentie, die naar verwachting van de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg in de komende jaren nog zal stijgen,¹ anderzijds door de opvatting dat ook bij NIADM-patiënten naar normoglykemie dient te worden gestreefd om late complicaties te voorkomen.² Uit onderzoek is gebleken dat een aanzienlijk percentage van de NIADM-patiënten te hoge bloedglucosewaarden heeft tijdens de behandeling met dieet en orale antidiabetica.^{3,4} Dit verhindert niet na intensivering van de medicamenteuze therapie.^{5,6}

Bij deze niet goed in te stellen patiënten spreekt men van secundair falen en zou overschakeling op insuline aangewezen zijn. Van secundair falen is sprake, indien met behulp van dieet en maximale doses orale antidiabetica, na een bepaalde periode van voldoende metabole controle, het gewenste niveau van metabole controle niet meer gehandhaafd kan worden. Naast secundair falen is er ook primair falen: het niet (meer) bereiken van voldoende metabole regulatie na een zeer korte periode van initieel goede respons of in het geheel geen initiële respons. Momenteel wordt 20-25 procent van de NIADM-patiënten behandeld met insuline. Dit percentage zal naar verwachting stijgen tot 40 procent in het jaar 2005.¹

In de NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type II zijn geen duidelijke richtlijnen voor insulinetherapie geformuleerd.⁷ Additionele richtlijnen zijn noodzakelijk, al zijn zij niet gemakkelijk op te stellen.⁸ In Nederland zijn op verschillende plaatsen afspraken gemaakt tussen de eerste en de tweede lijn om belemmeringen bij de overschakeling op insuline te verminderen.⁹⁻¹¹ Dat is ook gebeurd in de regio's Assen en Hoogeveen, en daar heeft tevens een evaluatie van deze zorg plaatsgevonden. In het kader van deze evaluatie is een literatuurstudie verricht naar de volgende onderwerpen:

- het voorkomen van secundair falen in de huisartspraktijk;
- de belemmerende factoren bij de overschakeling van NIADM-patiënten op insulinetherapie.

Literatuur

Voor het opsporen van artikelen is gebruik gemaakt van Medline op CD-Rom. 'Secundair falen' was letterlijk te vertalen en te gebruiken als sleutelwoord; voor belemmerende factoren was echter geen sleutelwoord beschikbaar. Uiteindelijk werd het sleutelwoord 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' gebruikt in combinatie met 'search all fields: secondary failure' om alle relevante artikelen uit de jaren 1988 t/m januari 1995 op te sporen.

Deze zoekactie leverde 90 artikelen op. De gevonden artikelen werden geselecteerd op taal en inhoud; alleen artikelen in het Nederlands, Duits, Engels of Frans, waarin in de samenvatting secundair falen en/of belemmerende factoren bij de overschakeling op insuline aan de orde kwamen, werden geraadpleegd. Na deze selectie bleven 18 relevante artikelen over.

Daarnaast is in Famli van 1988-1991 gezocht naar artikelen onder de sleutelwoorden 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' en 'insulin'. Voor de jaren 1992 t/m januari 1995 onderzochten we *Huisarts en Wetenschap* handmatig op relevante artikelen. Dit leverde in totaal vier nieuwe artikelen op.

Vervolgens is in *Online contents* gezocht met behulp van de zoekwoorden: 'NIADM' en 'therapy'. Hiermee werden geen relevante artikelen gevonden.

Nog eens 39 artikelen werden opgespoord via de literatuurverwijzingen bij de in eerste instantie gevonden artikelen.

Daarnaast hebben we voor dit onderzoek een aantal proefschriften^{5,12-15} en standaardwerken^{1,16-20} over diabetes mellitus geraadpleegd.

Over secundair falen werden 36 artikelen gevonden.²¹⁻⁵⁶ Hieronder waren acht onderzoeksartikelen;^{27,40,43,44,52-55} de overige artikelen waren literatuuroverzichten en beschouwingen.

Informatie over belemmerende factoren werd aangetroffen in 35 artikelen.^{4 21-26 28-30}

Deze factoren zijn te verdelen in vier categorieën: patiëntfactoren, huisartsfactoren, medische factoren en overige factoren.

Secundair falen

Uit de overzichtsartikelen en beschouwingen is grofweg de volgende algemene definitie van secundair falen te destilleren: men spreekt van secundair falen, indien het gewenste niveau van metabole controle, na een bepaalde periode van voldoende metabole controle, niet meer kan worden gehandhaafd met behulp van dieet en maximale doses orale antidiabetica. De verschillende onderdelen van de definitie vertonen echter tal van variaties:

- *Maximaal dieet.* In veel artikelen is sprake van een therapie bestaande uit onder meer maximaal dieet, maar onduidelijk blijft of de compliantie van de patiënten in dit opzicht vóór de eventuele overschakeling nog gecontroleerd is.
- Als *maximale doses orale antidiabetica* worden genoemd: 15 mg glibenclamide/glipizide per dag met of zonder metformin,³³ maar ook 20 mg glibenclamide plus 2550 mg metformin⁴⁶ of 40 mg glipizide per dag.²⁵ Weer anderen gebruikten 3 gram tolbutamide per dag.⁵²
- Als *minimaal vereiste periode* van voldoende metabole controle (nodig om onder de definitie van secundair falen te vallen) vonden we een variatie van 1 maand^{37 44 48} tot 2 jaar.^{34 50}
- Als criterium voor *voldoende metabole controle* worden een nuchter plasma-glucose <7,7³⁷ of <7,8²⁵ genoemd; in een aantal gevallen wordt echter helemaal geen maximale bloed- of plasma-glucosewaarde genoemd.^{26 27 29 41}
- De criteria voor *onvoldoende metabole controle* variëren van 'nuchter bloedglucose >15 mmol/l plus persisterende symptomen van dorst en polyurie met ketonurie'²⁶ tot 'nuchter plasmaglucose >10 mmol/l'.³³

Afgezien daarvan ontbreekt in veel artikelen een definitie van secundair falen.^{21-24 28 30-32 36 39}

Meestal wordt in deze artikelen niet duidelijk of het secundair falen is onderzocht in een geselecteerde ziekenhuispopulatie of in de hele bevolking, en evenmin wordt vermeld of het alleen om NIADM-patiënten gaat. Ook over de mate van voorkomen van secundair falen ontbreekt eenduidigheid. Vaak wordt geschreven dat secundair falen optreedt bij 5-10 procent van de patiënten per jaar, waarbij na 10 jaar nog slechts 50 procent van de patiënten adequaat reageert.^{28 31 32 36} Elders worden echter percentages van 2,5²⁶ en 30 procent^{43 49} secundair falen vermeld. Veel van de genoemde percentages zijn gebaseerd op verwijzingen uit de hierna te bespreken onderzoeken.

In acht onderzoeksartikelen wordt de mate van secundair falen onderzocht. Hieronder zijn vier artikelen uit de vroege jaren 60 (tabel 1), de beginperiode van het toepassen van orale antidiabetica. In die jaren werd gedacht dat orale antidiabetica de therapie met insuline zouden kunnen vervangen; ook bij juveniele diabetes werden tabletten toegepast. De overige onderzoeksartikelen zijn van recenter datum (tabel 2). Samenvattend blijkt dat er wel onderzoek is verricht naar secundair falen, maar dat er een sterke discrepantie is met betrekking tot de criteria op grond waarvan men insuline geeft en met betrekking tot de onderzoekspopulatie.

Patiëntfactoren

Onder patiëntfactoren verstaan we de angsten, beperkingen, problemen of motieven van de patiënt die voor de huisarts reden kunnen zijn om de betreffende patiënt, ondanks secundair falen, niet over te schakelen op insuliner therapie.

Uit onderzoek zijn de volgende factoren naar voren gekomen: angst voor injecties,^{57 59 68} angst om de injectietechniek niet aan te kunnen,^{57 59} angst voor hypoglykemie,⁵⁷ angst voor gevolgen in de beroepsfeer (zoals baanverlies bij buschauffeurs) of in de persoonlijke sfeer (zoals angst om aan huis gebonden te zijn)⁵⁷ en de angst dat de ziekte in ernstig stadium is beland.⁵⁷ Daarnaast ontbreken bij onge-

veer de helft van de patiënten symptomen van hyperglykemie, waardoor de patiënt geen verbetering verwacht van insuliner therapie.⁵⁹ Ook kan door stoornissen in manuele, visuele of cognitieve functies de verkeerde dosis gespoten worden.⁵⁹

Uit overzichtsartikelen en beschouwingen kwamen nog de volgende patiëntfactoren naar voren: angst voor een ziekenhuisopname,⁵⁸ het hebben van dusdanige sociale of economische problemen dat het diabetesmanagement waarschijnlijk te weinig aandacht zal krijgen en onvoldoende motivatie van de patiënt.

De motivatie van de patiënt zal groten-deels bepalen of overschakeling op insuline mogelijk is. De motivatie van de patiënt kan om de volgende redenen onvoldoende zijn: de patiënt vindt dat het diabetesmanagement te veel tijd en moeite kost,^{21 61} de patiënt verwacht geen verbetering van de nieuwe therapie, omdat hij geen klachten heeft van de hyperglykemie,^{57 78} of de patiënt vindt de verwachte aanpassingen ir-reëel.³²

Huisartsfactoren

Onder huisartsfactoren verstaan we de persoonlijke mening, gewoonten en motivatie van de huisarts die ertoe kunnen leiden dat de NIADM-patiënt niet overgeschakeld wordt op insuline.

Uit een onderzoek naar de acceptatie en uitvoering van de NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type II⁶² kwamen de volgende factoren naar voren: de huisarts vindt dat doorsturen extra werk geeft, de huisarts heeft onvoldoende kennis en ervaring met insuliner therapie, de huisarts is niet gemotiveerd en actief genoeg om de patiënt te motiveren en educatie te geven, huisartsen vallen soms snel terug op oude routines, huisartsen krijgen geen extra financiële vergoeding, collegae doen het anders of de huisarts meent dat de wetenschap er nog niet uit is ten aanzien van diabetes type II.

In overzichtsartikelen en beschouwingen werden de volgende factoren genoemd: de huisarts vindt het vervelend om de zorg voor de patiënt uit handen te moeten geven; het aandeel van de huisarts in de behandeling daalt van 75 procent naar

Tabel 1 Vier onderzoeksartikelen uit de jaren zestig

Auteur(s) →	Mehnert ⁵³	Balodimos ⁵⁴	Bernard ⁵⁵	DeWitt et al. ⁵²
Duur onderzoek	3,2 jaar	9 jaar	6 jaar	5 jaar
Aantal patiënten	288	3387	9214	156
Gebruikte therapie	sulfonylureumderivaten (90% tolbutamide)	tolbutamide + streng dieet	streng dieet + tolbutamide	tolbutamide
Primair falen (definitie)	24,3% (geen goede instelling binnen één maand)	15,5% (onvoldoende instelling binnen één maand)	5,3% (binnen zes weken niet acceptabel ingesteld)	?
Secundair falen per jaar	1,2%	3,6%	1,8%	7,2%
Tevoren insuline	?	41%	65%	?
Secundair falen na tevoren insuline	–	40%	65%	?
Definitie secundair falen		<70% van de metingen <10 mmol/l, 1 uur post mensam bij streng dieet + maximaal . 3 g tolbutamide per dag	bloedsuiker <12,5 mmol/l 1 uur post mensam is acceptabel; <10 mmol/l is goed	gemiddelde bloedsuiker >11,1 mmol/l na 1 maand goede metabole controle bij maximale therapie van 3 g tolbutamide per dag
Opmerkingen	selectiecriteria: – minimaal 1 jaar orale therapie – streng op dieet – maandelijkse glucose-bepaling uitvoerbaar	na 9 jaar was de uitval 90% ten gevolge van falen op orale therapie, overlijden en onvoldoende follow-up	het totaal secundair falen was 2,3% per jaar: 37% ten gevolge van exogene oorzaken (infecties, stress, cardiale complicaties), de rest mogelijk door uitputting van de bèta-cellen; dus 'echt' secundair falen bij 1,8% per jaar	er was veel uitval: 72 patiënten door secundair falen, 58 door overlijden of verlies bij follow-up

25 procent door de insuliner therapie.⁴ Ook communicatieproblemen tussen arts en patiënt kunnen belemmerend werken bij de overschakeling op insuliner therapie.³²

Medische factoren

Onder medische factoren worden de contra-indicaties en medische bezwaren tegen insuliner therapie verstaan. Medische factoren, in onderzoeksartikelen genoemd, zijn: het extra effect van insuliner therapie boven orale antidiabetica staat niet vast,⁶⁷ bij insuliner therapie is er een toename

van het risico op hypoglykemie,⁶⁹ en er is een relatie tussen hyperinsulinemie en hypertensie.^{70 80}

In overzichtsartikelen en beschouwingen worden deze factoren ook genoemd, maar komen daarnaast nog naar voren: de patiënt heeft al irreversibele complicaties, dus streven naar normoglykemie heeft weinig zin,^{22 60 63 64} het algemeen welbevinden en de levensduur nemen door overschakeling niet per definitie toe,^{30 60} exogeen insuline zou de insulineresistentie bevorderen,⁶⁰ insulinegebruik zou gewichtstoename veroorzaken,^{30 65 66} insuli-

negebruik kan atherosclerose en dyslipidemie bevorderen,^{28 30 58 66 71 77 79} en streven naar normoglykemie is gecontraïndiceerd bij patiënten die een hypoglykemie niet aan voelen komen.^{72 73}

Overige factoren

Tot de overige factoren behoren ten eerste de budgettaire gevolgen van de rolveranderingen van huisarts, diëtist, internist en diabetesverpleegkundige: intensievere begeleiding kost meer geld.^{74 75} Daarnaast zijn huisartsen van mening dat insulinege-

Tabel 2 Vier recente onderzoeksartikelen

Auteur(s) →	Thoeke & Ratzmann ²⁷	Harrower & Wong ⁴³	Stryek & Kaminka ⁴⁴	Nabarro ⁴⁰
Duur (jaar) onderzoek	? (1989)	? (1990)	12 jaar (1976-1987)	32 jaar (1956-1988)
Aantal patiënten	3071	248	?	1333
Therapie	glibenclamide	glicazide glibenclamide glipizide	500 mg chloorpropamide/ 25 mg glibenclamide + 90 mg phenformin/ 3 g metformin	?
Primair falen (definitie)	–	–	–	–
Secundair falen per jaar	5,0%	glicazide 1,4% glibenclamide 3,6% glipizide 5,1%	6,9%	1,2%
Tevoren insuline	–	–	–	–
Secundair falen na tevorens insuline	–	–	–	–
Definitie secundair falen	herhaaldelijk voorkomen van een nuchtere bloedsuiker >10 mmol/l bij dieet en 15 mg glibenclamide per dag gedurende minimaal 3 maanden	postprandiaal plasma- glucosewaarden >10 mmol/l, ondanks maximale dosis sulfonylurea, strenge supervisie op dieet en medicatie, en uitsluiting van alle andere medische stoornissen die een slechte metabole controle kunnen geven	onder klinische condities en observatie van dieet succesvolle behandeling gedurende minimaal 1 jaar en daarna een nuchtere bloedsuiker >12,3 mmol/l of >14 mmol/l postprandiaal	aanwezigheid van diabetische symptomen en/of een bloedsuiker >10 mmol/l
Opmerkingen			patiënten met acute infecties of hart-, lever- of nierfalen uitgesloten	alle patiënten waren afkomstig uit een diabeteskliniek; de bloedsuiker werd 'ergens in de ochtend' gemeten; groot verlies aan follow-up

bruik meer werk voor de huisartsassistenten geeft met betrekking tot de controles die moeten worden uitgevoerd.⁶²

Beschouwing

Uit deze literatuurstudie blijkt dat er veel over secundair falen is geschreven, maar weinig onderzocht. Daarbij komt dat de helft van de onderzoeksartikelen dateert

uit de jaren zestig. Op de vraag wat secundair falen precies is en hoe vaak het voorkomt, is geen eenduidig antwoord te vinden. Bovendien worden in geen enkel artikel leeftijdscriteria genoemd.

Met het oog op de nieuwe NHG-standaard verdient het aanbeveling (opnieuw) criteria voor secundair falen te formuleren. Dit zal dan moeten gebeuren op basis van consensus, omdat recent onderzoek

ontbreekt. Vervolgens is er behoefte aan onderzoek naar de prevalentie van secundair falen, aan de hand van deze nieuwe criteria. Dit onderzoek zou in de huisartspraktijk moeten plaatsvinden.

De meeste informatie over belemmerende factoren werd gevonden in Duitse en Nederlandse literatuur. Op grond hiervan kan men zich afvragen of de belemmeringen bij het overschakelen van NI-

ADM-patiënten op insuline een typisch Nederlands-Duits probleem is en mogelijk samenhangt met de plaats van de huisarts in de gezondheidszorg en de gemaakte werkafspraken. In Engeland bijvoorbeeld is men in goed in staat de patiënt in de eerste lijn over te schakelen op insuline en geeft de 'practice nurse' uitgebreid voorlichting. In Nederland is de diabetesverpleegkundige werkzaam in de tweede lijn.

De vier categorieën belemmerende factoren zijn mogelijk beïnvloedbaar:

- Bij de patiëntfactoren is een groot aantal factoren dat wellicht te beïnvloeden is door de houding en motivatie van de huisarts en door het geven van goede voorlichting over insuliner therapie.
 - Huisartsfactoren zijn mogelijk te beïnvloeden door het vergroten van de kennis over de risico's van hyperglykemie, door het geven van richtlijnen voor insuliner therapie, door toename van de ervaring met insuliner therapie, door het verstrekken van financiële middelen en door het aantrekken van hulpkrachten.
 - Met betrekking tot de medische en overige factoren moet de huisarts per individuele patiënt overwegen of insuliner therapie bij deze patiënt zinvol is; deze factoren zijn moeilijker te beïnvloeden.
- Tenslotte: of tussen 1990 en 2005 inderdaad een verdubbeling van het aantal met insuline behandelde NIADM-patiënten zal plaatsvinden,¹ is sterk afhankelijk van de in de vernieuwde standaard Diabetes Mellitus Type II vastgelegde richtlijnen en de mate waarin huisartsen daarna in staat zijn belemmerende factoren bij de patiënt en bij zichzelf aanwezig te beïnvloeden.

Literatuur

- 1 Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 1. Scenario's over Diabetes Mellitus 1990-2005. Utrecht/Antwerpen: Bohn, Scheltema en Holkema, 1990.
- 2 Howe Davies S, Simpson R, Turner R. Control of maturity onset diabetes by monitoring fasting blood glucose and bodyweight. *Diabetes Care* 1980; 3: 607-10.
- 3 Rutten GEHM, Van Eijk JThM, Beek MML, Van der Velden HGM. De type-II diabetes: hoe staat het ermee? Een explorand onderzoek in acht huisartspraktijken. *Huisarts Wet* 1988; 31: 124-9.
- 4 Reenders K, Rutten GEHM, De Nobel E, et al. Met de standaard als maatstaf. Diagnostiek en behandeling van diabetes mellitus in 19 huisartspraktijken. *Huisarts Wet* 1990; 33: 379-83, 406.
- 5 Verhoeven S. Behandeling, controle en metabole instelling van patiënten met diabetes mellitus type 2 en de prevalentie van late complicaties bij deze patiënten [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1989.
- 6 Reenders K, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Mortaliteit en morbiditeit bij een cohort NIADM-patiënten. *Huisarts Wet* 1992; 35: 391-6.
- 7 Cromme PVM, Mulder JD, Rutten GEHM, et al. NHG-standaard Diabetes mellitus type II. In: Rutten GEHM, Thomas S, red. NHG-standaarden voor de huisarts. Utrecht: Bunge, 1993: 132-40.
- 8 Rutten GEHM. NHG-standaard Diabetes Mellitus Type II: actualiseren of niet? *Huisarts Wet* 1994; 37: 153-9.
- 9 Anoniem. Diabetes mellitus type II in de jaren '90. Verslag Symposium april 1989. Utrecht, z.j.
- 10 Jonker JJC, Rozendaal A. Tweejaars resultaten van het Diabetes centrum Rotterdam. *TGO* 1988; 13: 209-20.
- 11 Van Velsen JHA, Wijkkel D, red. Vijf jaar zorgvernieuwing door samenwerking. Project samenwerking 1e en 2e lijn. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991.
- 12 Wolffenbuttel BHR. Type 2 diabetes mellitus. Pathology and treatment [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1991.
- 13 Cromme PVM. Glucose tolerance in a typical Dutch community. Prevalence, determinants and diagnosis in the elderly [Dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1991.
- 14 Koch H. Effectiviteit van educatie en systematische huisartscontrole van diabetespatiënten [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.
- 15 Reenders K. Complicaties van niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus in de huisartspraktijk [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.
- 16 Kahn CR, Weir GC. Joslin's diabetes Mellitus. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 508-60.
- 17 Van Ballegooie E. Diabetes mellitus type 2 in de praktijk van de jaren '90. Utrecht: Bunge, 1991.
- 18 Van Ballegooie E, Heine RJ, red. Diabetes mellitus. Utrecht: Bunge, 1991.
- 19 Souhami RL, Moxham J, eds. Textbook of medicine. New York: Churchill Livingstone, 1990: 747-84.
- 20 Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. Utrecht: Bunge, 1990.
- 21 Zuidweg J. Behandeling van diabetes mellitus type 2 door de huisarts. *Tijdschr Huisartsgeneesk* 1992: 16-9.
- 22 Rutten GEHM. Hoe kan de huisarts een type 2 diabetes die insuliner afhankelijk blijkt het beste behandelen? *Vademecum* 1992; 10: 1-2.
- 23 Heine RJ. Insulin treatment of the non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ballières Clin Endocrinol Metab* 1988; 2: 477-92.
- 24 Wolffenbuttel BHR, Nieuwenhuysen Kruiseman AL. Behandeling van Diabetes mellitus type 2. *Diabetes Praktijk* 1989; 2: 1-5.
- 25 O'Conner PJ. Diabetes care: what should we try to achieve? *J Fam Pract* 1991; 33: 343-44.
- 26 Lyons TJ, Kennedy L, Atkinson AB, et al. Predicting the need for insulin therapy in late onset (40-69 years) diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1984; 1: 105-7.
- 27 Thoeke H, Ratzmann KP. Häufigkeit des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie. *Deutsch Med Wochenschr* 1989; 114: 580-3.
- 28 Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991; 115: 45-53.
- 29 Heine RJ. Behandeling van niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus; pleidooi voor gebundelde zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990; 134: 267-70.
- 30 Williams G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 95-100.
- 31 Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, et al. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIADM-patients? *Diabetes Care* 1992; 15: 953-9.
- 32 Alberti KGGM, Gries FA, et al. Management of NIADM in Europe. A consensus view. *Diabetic Med* 1988; 5: 275-81.
- 33 Groop L, Schalin C, Fransilla-Kallunki A, et al. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989; 87: 183-90.
- 34 Pisu E, Benedictis De D, Baggiore C, et al. Insulin supplement in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents

- ameliorates hepatic and peripheral insulin sensitivity but not insulin secretion. *Diabetic Med* 1990; 7: 805-9.
- 35 Krempf M, Godeau T, Ranganathan S, et al. Effect of a combination of bedtime intermediate acting insulin and glibenclamide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to respond to oral hypoglycaemic agents. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 281-6.
 - 36 Del Prato S. Rationale for the association of sulfonylurea and insulin. *Am J Med* 1991; 90(Suppl 6a): 77s-82s.
 - 37 Trischitta V, Italia S, Borzi V, et al. Low dose bedtime NPH-insulin in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 1989; 12: 582-5.
 - 38 Stenman S, Groop PH, Saloranta C, et al. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetologia* 1988; 31: 206-13.
 - 39 Melander A, Bitzen PO, Faber O, Groop L. Sulfonylurea antidiabetic drugs. An update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs* 1989; 37: 58-72.
 - 40 Nabarro JDN. Oral hypoglycaemic agents, the first thirty years. *J R Coll Physicians* 1992; 26: 50-5.
 - 41 Slama G. Diagnosis and clinical aspects of secondary failure of oral antidiabetic agents. *Diab Res Clin Pract* 1988; Suppl: 3-5.
 - 42 Berger V, Waeber C, Tatti V. Insulinbehandlung des Typ-2-diabetes. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990; 79: 1233-6.
 - 43 Harrower ADB, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. *Diabetes Res* 1990; 13: 19-21.
 - 44 Stryek-Kaminska D, Pacula P, Janecko E, et al. Analysis of secondary failure to sulfonylureas in type 2 diabetics. A retrospective study for 1976-1987. *Diab Res Clin Pract* 1989; 7: 149-54.
 - 45 Gerich JE. Oral hypoglycaemic agents. *N Engl J Med* 321: 1231-45.
 - 46 UK Prospective studie of therapies of maturity onset diabetes 1. Effect of diet, sulfonylurea, insulin or biguanide on fasting plasma glucose and bodyweight. *Diabetologia* 1983; 24: 404-11.
 - 47 Gerich JE. Sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus-1985. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 439-43.
 - 48 Groop L, Pelkonen R. Treatment failures, a common problem in the management of patients with type 2 diabetes. *Acta Endocrinol* 1984; 262(Suppl): 131-5.
 - 49 Shen SW, Bressler R. Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents. *N Engl J Med* 1977; 296: 787-93.
 - 50 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, et al. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9: 129-33.
 - 51 Lebovitz HE, Feingloss MN. Sulfonylurea drugs. Mechanism of antidiabetic action and therapeutic usefulness. *Diabetes Care* 1978; 1: 189-98.
 - 52 DeWitt E, DeLawter, Moss JM. A five year study of tolbutamide in the treatment of diabetes mellitus. *JAMA* 1962: 176-8.
 - 53 Mehner H. Clinical and experimental findings after five years treatment of diabetes with sulfonylureas. *Diabetes* 1962; 2(Suppl): 80-4.
 - 54 Balodimos MC, Camerini-Davalos RA, Marble A. Nine years experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* 1966; 15: 957-70.
 - 55 Bernard H. Longterm observations on oral hypoglycaemic agents in diabetes. *Diabetes* 1965; 14: 59-70.
 - 56 Lebovitz HE. Clinical utility of oral hypoglycaemic agents in the management of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75(Suppl 5B): 94-9.
 - 57 Ratzmann KP. Psychologische Aspekte bei Diabetikern mit Sekundärversagen einer Sulfonylharstofftherapie. *Dtsch med Wochenschr* 1991; 116: 87-90.
 - 58 Taylor R. Insulin for the non-insulin-dependent. *BMJ* 1988; 296: 1015.
 - 59 Liebmeister H, Sammler A. Probleme älterer insulinspritzender Diabetiker bei der ambulanten Behandlung. *Versicherungsmedizin* 1990; 42: 2.
 - 60 Erkelens DW. Behandeling van diabetes mellitus bij ouderen: pil of pen? *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1107-9.
 - 61 Tattersall RB. Diabetes in the elderly; a neglected area. *Diabetologia* 1974; 27: 167-73.
 - 62 Zwaard A, Dalhuysen J, Grol M, Mokkink H. De NHG-standaard Diabetes Mellitus Type 2: acceptatie en uitvoering in de praktijk. *Bijblijven, Diabetes Mellitus* 1993; 9: 31-40.
 - 63 Alberti KGGM, Gries FA. Eur-NIADMPG: proposal for a consensus on the management of NIADM. European NIADM policy group, 1987.
 - 64 Berger W. Insulintherapy in the elderly type 2 diabetic patient. *Diab Res Clin Pract suppl* 1988: 24-8.
 - 65 Lipson LG. Diabetes in the elderly. Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1986; 80: 10-21.
 - 66 Genuth S. Insulin use in NIADM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240-64.
 - 67 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.
 - 68 Peacock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin? *BMJ* 1984; 288: 1956-9.
 - 69 Hepburn DA, MacLeod KM, Pell ACH, et al. Frequency and symptoms of hypoglycemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetic Med* 1993; 10: 231-7.
 - 70 Stout RW. Insulin and atheroma-an update. *Lancet* 1987: 1077-9.
 - 71 Hoosen A, Randeree FCP. Effect of insulin-therapy on bloodpressure in NIADM patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992; 15: 1258-63.
 - 72 Veneman ThE, Van Haefen TW. Hypoglycemie: voelt de patiënt met diabetes mellitus het nog wel? *Ned Tijdschr Geneesk* 1992; 136: 1693-6.
 - 73 Heine RJ. Wat is de rol van humane insuline? Verminderd hypoglycemiegevoel: een gevolg van een goede diabetesinstelling. *EADE Nieuwsbrief* 1993: 11-4.
 - 74 Wang PH. Tight glucose control and diabetic complications. *Lancet* 1993; 342: 129.
 - 75 Amiel SA. Diabetic control and complications. *BMJ* 1993; 307: 881-2.
 - 76 Rutten GEHM, Cromme PVM, Zuidweg J, Mulder Dzn JD. Huisarts en diabetes type II. Een verantwoording van de NHG-standaard. *Huisarts Wet* 1989; 32: 7-13.
 - 77 Raskin PR. Combination therapy in NIADM. *New Engl J Med* 1992; 327: 1453-4.
 - 78 Wolffenbuttel BHR. Type 2 diabetes mellitus. Aspects of complications and treatment. *Neth J Med* 1993; 43: 187-99.
 - 79 Lebovitz HE, Parmantier R. Combination insulin-sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1990; 13: 667-75.
 - 80 Randeree HA, Omar MAK, Motala AA, Seedat MA. Effect of insulintherapy on bloodpressure in NIADM-patients with secondary failure. *Diabetes Care* 1992; 15: 1258-63. ■

Abstract on page 622.