



## Insulinegerelateerde gewichtstoename bij DM2

### Samenvatting

Jansen HJ, Vervoort GMM, Rutten GEHM, Tack CJJ. *Insulinegerelateerde gewichtstoename bij DM2*. *Huisarts Wet* 2016;59(2):58-61.

Gewichtstoename bij insulinetherapie is een niet te onderschatten complicatie bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 (DM2). Inzicht in de oorzaken en gevolgen van deze ongewenste bijwerking kan helpen om de gewichtstoename als gevolg van het insulinegebruik te beperken. Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van een aantal klinische onderzoeken naar de factoren die een rol kunnen spelen bij deze insulinegerelateerde gewichtstoename en de mogelijk klinische consequenties ervan. Een hogere startdosis van insuline en meer diabetesgerelateerde stress voorspellen een sterkere gewichtstoename – hoe meer lichaamsvet iemand heeft, des te lager de te verwachten gewichtstoename is. Verandering van insulinedosering is een voorspeller van gewichtstoename over de tijd. Deze insulinegeassocieerde gewichtstoename leidt bij personen met DM2 tot een minder gunstig cardiovasculair profiel, vooral bij een forse gewichtstoename. Dat komt doordat personen met DM2 na de start van de insulinetherapie minder gaan bewegen en veel levervet hebben, en doordat bij hen het onderhuidse vetweefsel meer ontstoken lijkt te zijn. Tussen de laatste twee factoren bestaat een duidelijk verband. De uitkomsten van deze onderzoeken vergroten het inzicht in insulinegerelateerde gewichtstoename bij personen met DM2.

### INLEIDING

Naast dieet- en leefstijladviezen bestaat de initiële behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) uit metformine, al dan niet gecombineerd met een sulfonyleureumderivaat, bij voorkeur gliclazide.<sup>1</sup> Door het progressieve beloop van de ziekte gaat 30 tot 40% van de patiënten op termijn over op insulinetherapie om een adequate glucoseregulatie te behouden.

Het gebruik van insuline heeft belangrijke positieve effecten. Ten eerste draagt het bij aan een goede glucoseregulatie, waardoor mensen minder klachten hebben van een hoge bloedsuikerspiegel. Verder vermindert deze behandeling het risico op microvasculaire complicaties (polyneuropathie, retinopathie en nefropathie) en macrovasculaire problemen (acuut myocardinfarct, cerebrovasculair accident, amputatie, perifere arterieel vaatlijden en hartfalen). Toch blijft ondui-

dijk in hoeverre insuline het cardiovasculair risico verkleint en kunnen hoge doses insuline zelfs leiden tot een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, zoals een onderzoek onder Nederlandse patiënten onlangs heeft aangetoond.<sup>2</sup> Een ander, negatief, effect van insulinebehandeling is gewichtstoename. Gewichtstoename bij personen met, maar ook zonder diabetes, kan leiden tot allerlei problemen, zoals gewrichtsklachten en een verhoogd risico op kanker en hart- en vaatziekten. Veel mensen met DM2 hebben overgewicht. Dit overgewicht is (deels) de oorzaak van het ontwikkelen van DM2. Extra gewichtstoename ten gevolge van insulinetherapie is ongewenst. Ook is het demotiverend voor het starten met en voortzetten van de behandeling. Patiënten zijn vaak huiverig om te starten met insulinetherapie, omdat ze hebben begrepen dat hun gewicht erdoor toeneemt.

In de praktijk blijkt dat niet alle mensen met DM2 na het starten met insulinebehandeling in gewicht toenemen. Het is onbekend of deze gewichtstoename alleen in het begin (bij de start van insulinetherapie) wordt gezien of gedurende de hele behandeling. Kortom, het is onduidelijk welke factoren een rol spelen bij de gewichtstoename die samenhangt met insuline – de zogenoemde voorspellers van de insulinegerelateerde gewichtstoename. Verder weten we niet welke gevolgen een insulinegerelateerde gewichtstoename heeft voor de vetverdeling in het lichaam, voor levervet, voor de kenmerken van het onderhuids vetweefsel en voor het risico op hart- en vaatziekten.

Het aanwijzen van de voorspellers van insulinegerelateerde gewichtstoename en het vergroten van het inzicht in

### De kern

- De gewichtstoename die bij personen met DM2 met insulinebehandeling samenhangt, is een klinisch relevant probleem.
- Determinanten van deze gewichtstoename zijn de startdosis van insuline, de mate van ophogen van de insulinedosis en de psychische stress die met diabetes en diabetesbehandeling samenhangt.
- De verbetering van het HbA<sub>1c</sub> lijkt slechts een geringe rol te spelen bij de gewichtstoename na het starten met insulinetherapie.
- Patiënten met forse gewichtstoename bij insulinetherapie hebben een minder gunstig cardiovasculair risico. Vooral in onderhuids vetweefsel ontstaan veranderingen die daaraan bijdragen.
- Aanvullend onderzoek moet aantonen welke bijdrage verschillende insulinetitratieschema's hebben, welke invloed behandeling heeft op emotionele klachten en wat de effecten zijn van nieuwe glucoseverlagende medicijnen op het verminderen, dan wel voorkomen van gewichtstoename bij insulinetherapie.

Jeroen Bosch Ziekenhuis, Algemeen Interne Geneeskunde, Henri Dunantstraat 1, 5223 GZ 's-Hertogenbosch; dr. H.J. Jansen, internist, Radboudumc, Nijmegen; dr. G.M.M. Vervoort, internist; prof.dr. C.J.J. Tack, internist, Julius Centrum, UMC Utrecht; prof.dr. G.E.H.M. Rutten, huisarts • Correspondentie: h.jansen@jbz.nl • Mogelijke belangenverstreming: Guy Rutten verrichte consultancywerkzaamheden voor Novo Nordisk en is nationaal co-leider van het LEADER-onderzoek (NOVO Nordisk). Hij ontving een subsidie voor wetenschappelijk onderzoek van Sanofi-Aventis. Cees Tack heeft deelgenomen aan adviesorganen en heeft lezingen gegeven voor Novo Nordisk, M&D, Astra-Zenica, Jansen, waarvoor hij of zijn werkgever vergoeding heeft ontvangen.

Dit artikel is een samenvatting van reeds eerder gepubliceerde artikelen, die zijn gebundeld in het proefschrift van de eerste auteur.

de gevolgen hiervan kunnen leiden tot strategieën om gewichtstoename bij insulinegebruik te voorkomen, dan wel te verminderen.

In dit artikel geven we een overzicht van de resultaten van recente onderzoeken naar de voorspellers en consequenties van insulinerelateerde gewichtstoename bij personen met DM2.<sup>3,4,5</sup> Deze beschouwing is een samenvatting van het proefschrift van de eerste auteur.<sup>6</sup>

## METHODEN

Bij een prospectief onderzoek onder mensen met DM2 hebben we gekeken naar de voorspellers van insulinerelateerde gewichtstoename in de loop van twaalf maanden na de start van de insulinebehandeling.<sup>3</sup> We hebben 65 patiënten met DM2 geïncludeerd. De patiënten waren afkomstig uit een academisch ziekenhuis (RadboudUMC, Nijmegen), drie perifere ziekenhuizen (Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch; Bernhoven Ziekenhuis, Oss; Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem) en vier grote huisartsenpraktijken (De Teselaar, Bommel; De Vier Kwartieren, Boxtel; Hoevense Veld, Uden; Huisartsenpraktijk Berghem, Berghem). De patiënten gebruikten bij aanvang van het onderzoek alleen orale glucoseverlagende medicatie (meestal metformine en sulfonyleureumderivaat). De meeste patiënten (60%) startten met een langwerkend insuline 1 dd. Primair keken we daarbij naar de relatie tussen de verandering van lichamelijke activiteit en gewichtstoename na het starten van de insuliner therapie. We hebben het lichaamsgewicht gemeten, de verandering van glykemische instelling (verandering van HbA1c) bepaald en de wijziging in insulinedosering genoteerd. De bewegingsactiviteit hebben we gemeten met een bewegingsarmband (het Sensewear Body Media system<sup>7</sup>). Als laatste hebben we de met diabetes en de diabetesbehandeling samenhangende emotionele stress gemeten aan de hand van een vragenlijst (Problem Areas In Diabetes; PAID<sup>8</sup>) en stelden we de calorische inname vast aan de hand van dagboekjes. De gegevensanalyse vond plaats door middel van correlaties en een *lineair mixed model*, waarbij we de relatie en interactie tussen gewichtstoename en bovengenoemde parameters hebben beschreven.

In een ander onderzoek bekeken we welke (nadelige) effecten insuliner therapie kan hebben op het cardiovasculair risico(profiel).<sup>4,5</sup> Hierbij hebben we patiënten uit het Radboudumc Nijmegen geïncludeerd, die gemiddeld 4 jaar met insuline waren behandeld. We stelden twee extreme groepen met DM2-patiënten samen, die we met elkaar vergeleken wat betreft het risico op hart- en vaatziekten. De ene groep (n = 14) liet na gebruik van bifasische insuline geen tot weinig gewichtstoename zien (*non-gainers*; dat wil zeggen een maximale gewichtstoename van  $\leq 2,5$  kg bij totale follow-up). De andere groep (n = 14) bestond uit personen die juist veel in gewicht waren aangekomen (*gainers*;  $\geq 0,5$  kg gewichtstoename per maand gedurende de eerste 18 maanden na de start met insuliner therapie en met  $\geq 5\%$  gewichtstoename bij een totale follow-up). We keken naar de hoeveelheid lichaamsvet (gemeten met MRI), de mate van lichamelijke activiteit en de labo-



Foto: Momboleum Flickr

ratoriumwaarden. Verder onderzochten we de effecten van insuliner therapie en gewichtstoename op het onderhuids vetweefsel. Na 6 maanden insulinebehandeling keken we welke effecten insuline had op de onderhuidse vetcelmorfologie (in het bijzonder de vetcelgrootte), op de cellen die betrokken zijn bij het immuunsysteem en op de daarbij aanwezige ontsteking (influx van macrofagen en cytokineproductie). Inflammatie van het onderhuidse vetweefsel is een cardiovasculaire risicofactor.

Toename van de hoeveelheid onderhuids vetweefsel, door vergroting van de vetcel (hypertrofie) of door een stijging van het aantal vetcellen (hyperplasie), kan aanleiding geven tot een vetzurenflux naar de lever. Hierdoor kan levervet ontstaan. Tot nu toe was er niets bekend over de relatie tussen de hoeveelheid levervet van personen met DM2 en de karakteristieken van het onderhuids vetweefsel. Ook leververvetting is een cardiovasculaire risicofactor. Bij het laatste onderzoek hebben we bij 27 personen die langdurig insuline gebruikten onderhuidse vetbiopten afgenomen en hebben we door middel van magnetische resonantiespectroscopie (MRS) de mate van leververvetting gemeten. Als huisartsen op de hoogte zijn van

## Abstract

Jansen HJ, Vervoort GMM, Rutten GEHM, Tack CJJ. Insulin-associated weight gain with type 2 diabetes mellitus. *Huisarts Wet* 2016;59(2):58-61.

Insulin associated weight gain is a serious side effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus. Insight into its causes and consequences may help to restrict the weight gain accompanying insulin use. A higher starting dose of insulin and more diabetes related distress are predictors of a greater weight gain, whereas large amounts of adipose tissue are associated with a smaller weight gain. Change in insulin dose is a predictor of weight gain in the long term. This insulin associated weight gain in patients with diabetes leads to a less favourable cardiovascular risk profile, especially in patients who gain a lot of weight. This is because people with diabetes tend to be less active after the start of treatment, have an increased liver fat content, and appear to have more severe inflammation of subcutaneous adipose tissue. The latter two factors are clearly associated. These findings provide insight into the insulin associated weight gain seen in people with type 2 diabetes mellitus.

**Tabel 1** Kenmerken van patiënten en resultaten van het prospectieve onderzoek<sup>3</sup>

	Baseline	12 maanden
n	65	65
Leeftijd (jaren)	60 ± 10	–
Geslacht (vrouw %)	46	–
Etniciteit (Kaukasisch %)	95	–
Diabetesduur (jaren)	9 ± 8	–
Gewicht (kg)	89,4 ± 2,4	92,4 ± 2,5 <sup>†</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,8 ± 0,7	31,3 ± 0,5 <sup>†</sup>
Aantal stappen (per dag)	6441 ± 426	5746 ± 343 <sup>†</sup>
SBD (mmHg)	144 ± 20	137 ± 20
DBD (mmHg)	79 ± 10	77 ± 10
HbA1c (%)/(mmol/mol)	8,9 ± 1,4/74	7,3 ± 0,1/56 <sup>†</sup>
TC (mmol/l)	4,5 ± 1,9	–
TG (mmol/l)	3,4 ± 6,3	–
HDL (mmol/l)	1,0 ± 0,3	–
LDL (mmol/l)	2,3 ± 1,1	–
Type insuline (%)*		
■ langwerkend alleen	58	46
■ bifasisch	17	14
■ kortwerkend alleen	0	0
■ langwerkend + kortwerkend	25	40
Gebruik van orale glucoseverlagende medicatie (%)		
■ MET	22	63 <sup>†</sup>
■ SU	9	8
■ MET + SU	69	29

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelden ± sd. Baseline en twaalf maanden: voorafgaand aan start van de insulinertherapie en na twaalf maanden insulinertherapie.

BMI = body mass index; SBD = systolische bloeddruk; DBD = diastolische bloeddruk; HbA1c = geglyceerde hemoglobine; TC = totaal cholesterol; TG = triglyceriden; HDL = high-density lipoproteïnen; LDL = low-density lipoproteïnen; MET = metformine; SU = sulfonyleumderivaten.

\* Type start insuline na baseline-meting en type insuline na 12 maanden.

<sup>†</sup> p < 0,05.

deze laatstgenoemde cardiovasculaire risicofactoren kunnen ze patiënten uitleg te geven over deze minder bekende risicofactoren. Ook deze factoren dragen bij aan het cardiovasculair risicoprofiel.

### RESULTATEN

Deelnemers aan het prospectieve onderzoek (n = 65) bleken twaalf maanden na de start van de insulinebehandeling gemiddeld ruim 3 kg (spreiding –6 kg tot 20 kg) te zijn aangekomen [tabel 1]. Opvallend genoeg was er bij ongeveer eenderde van de onderzoekspopulatie na twaalf maanden insulinertherapie sprake van een gewichtsafname. Tussen baseline en twaalf maanden na het starten van de insulinertherapie bleek de lichamelijke activiteit significant te zijn gedaald [tabel 1]. Nadere analyse toonde aan dat deze verandering in lichamelijke activiteit echter niet als verklaring kon gelden voor de toename van het lichaamsgewicht.

In dit onderzoek hebben we verder gekeken naar andere mogelijke voorspellende dan wel verklarende factoren voor

de gewichtstoename. Daarbij onderzochten we onder meer de mate van de met diabetes samenhangende stress aan de hand van de PAID-vragenlijst. Bij deelnemers die bij de start van de insulinertherapie meer last hadden van met diabetes samenhangende emotionele stress was er sprake van een grotere gewichtstoename. Een andere voorspellende factor voor gewichtstoename was een hogere startdoserings. Ook de snelheid van het titreren van de insulinedosering bleek een rol te spelen bij de gewichtstoename.

Het cross-sectionele onderzoek toonde aan dat de groep die het meest in gewicht was aangekomen met langdurige insulinertherapie (de *gainers*; n = 14) een ongunstiger cardiovasculair profiel had bij follow-up.<sup>4</sup> Deze groep had meer totaal lichaamsvet, bewoog minder en had hogere alanineaminotransferasewaarden [tabel 2]. Insuline noch gewichtstoename leidde tot significante veranderingen van de vetcelgrootte. De macrofageninstroom bleek echter wel toe te nemen na insulinebehandeling; dit effect hing niet samen met de gewichtstoename. Als laatste had een forse gewichtstoename nadelige effecten op de inflammatie van het onderhuids vetweefsel. De hoeveelheid pro-inflammatoire cytokines was namelijk toegenomen [tabel 2].

Patiënten met langdurig insulinegebruik (langer dan 4 jaar) bleken bij MRS veel levervet te hebben (gemiddeld 11% levervet, terwijl de normaalwaarde ≤ 5,5% is). Ook bleek dat de mate van leververvetting gerelateerd was aan de ontstekingsparameters in het onderhuids vetweefsel, zoals een toename van macrofagen en PAI-I-waarden (plasminogeen activator inhibitor-1) in het vetweefsel.

### BESCHOUWING

Ook in ons onderzoek bleek dat het gewicht van personen met DM2 die met insulinertherapie starten significant toeneemt. Na twaalf maanden insulinebehandeling zijn deze mensen minder gaan bewegen en dat lijkt ongewenst. Opvallend genoeg zagen we geen samenhang tussen de gewichtstoename en verminderde bewegingsactiviteit. De vraag is of dit komt door insulinertherapie per se, door gewichtstoename of door andere factoren (patiënten kunnen bijvoorbeeld bang zijn voor hypoglykemieën, waardoor ze minder gaan bewegen). Deze hypothesen konden we met ons onderzoek niet verder onderzoeken. Voorspellers van insulinegerelateerde gewichtstoename zijn de start van de insulinedosis, met diabetes samenhangende stress (PAID) en lichaamsvet (negatieve correlatie). Een ander recent Nederlands onderzoek toonde aan dat DM2-patiënten met veel stress meer aankomen: personen voor wie het starten met insuline veel stress geeft, gaan mogelijk meer emotioneel eten.<sup>9</sup> Gewichtstoename over de tijd wordt beïnvloed door verandering van insulinedosering. De verandering in het HbA1c lijkt slechts een geringe rol te spelen bij insulinegerelateerde gewichtstoename. Daarbij dienen we te bedenken dat we na het starten met de insulinertherapie op het HbA1c hebben ‘gestuurd’ bij het aanpassen van de insulinedosering, zodat we de parameter HbA1c niet volledig als onafhankelijke variabele mogen beschouwen. Dat bemoeilijkt

**Tabel 2** Cardiometabool profiel van de patiënten van het cross-sectionele en prospectieve onderzoek<sup>3,4</sup>

	Gainers (n = 14)	Non-gainers (n = 14)
SBD (mmHg)	150 ± 23	146 ± 31
DBD (mmHg)	81 ± 10	80 ± 11
Totaal cholesterol (mmol/l)	4,8 ± 0,9	3,8 ± 0,8 <sup>†</sup>
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,9 ± 0,8	2,1 ± 0,4 <sup>†</sup>
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2 <sup>†</sup>
Triglyceriden (mmol/l)	2,1 ± 1,4	1,7 ± 0,6
Totaal lichaamsvet (kg)	32,4 ± 9,4	24,6 ± 7,7 <sup>†</sup>
ALAT (U/l)	33,1 ± 11,4	23,8 ± 9,1 <sup>†</sup>
Subcutaan vetweefsel: <sup>*</sup>		
■ Δ MCP-1 (pg/mg proteïne)	0,60 ± 2,95	-0,44 ± 2,01 <sup>†</sup>
■ Δ IL-1β (pg/mg proteïne)	10,53 ± 25,24	-13,30 ± 32,72 <sup>†</sup>
■ Δ TNF-α (pg/mg proteïne)	17,07 ± 26,53	-4,55 ± 29,15 <sup>†</sup>

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelden ± sd. Definitie van gainer: ≥ 0,5 kg gewichtstoename per maand gedurende eerste 18 maanden na start insulinetherapie en met ≥ 5% gewichtstoename bij totale follow-up. Definitie non-gainer: maximale gewichtstoename van ≤ 2,5 kg bij totale follow-up.

SBD = systolische bloeddruk; DBD = diastolische bloeddruk; LDL = low-density lipoproteïnen; HDL = high-density lipoproteïnen; ALAT = alanineaminotransferase.

\* Kwantitatief gemeten 'ontstekingsmarkers' in vetweefsel: MCP-1 = monocytchemotactisch eiwit-1; IL-1β = interleukine-1beta; TNF-α = tumornecrosefactor-α.

<sup>†</sup> p < 0,05.

de interpretatie van het effect van HbA<sub>1c</sub>-verandering op het lichaamsgewicht.

Het gevolg van een insulinerelateerde gewichtstoename bij personen met DM2 is een minder gunstig cardiovasculair profiel, in het bijzonder bij personen die bij insulinetherapie fors in gewicht toenemen. Dit komt doordat patiënten met DM2 na de start met insulinetherapie minder gaan bewegen en veel levervet hebben, en doordat het onderhuids vetweefsel meer 'ontstoken' lijkt te zijn. Verder vonden we een correlatie tussen het levervet en onderhuids vetweefsel voor wat betreft ontsteking.

Het is nog onduidelijk welke andere voorspellers bijdragen aan de gewichtstoename als gevolg van insulinetherapie. Verder moet er nog onderzoek komen om na te gaan of de potentieel nadelige effecten van insulinetherapie bij gainers op vetweefselniveau opwegen tegen de gunstige effecten van insuline op de glucose-instelling. De vraag is dan of mensen met een lagere startdosis en/of een langzame verhoging van de insulinedosis minder in gewicht toenemen. Misschien zouden mensen die veel moeite hebben om te accepteren dat

ze diabetes hebben eerst een therapie kunnen volgen om te leren omgaan met de emotionele problemen rondom diabetes mellitus.

Ten slotte is het belangrijk om te onderzoeken of er aanvullende behandelingen zijn om de gewichtstoename bij insuline te verkleinen. De zogenaamde glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-agonisten met gunstige effecten op glucose-instelling en gewicht kunnen in aanmerking komen voor patiënten met een forse insulinerelateerde gewichtstoename.<sup>10</sup>

## CONCLUSIE

Dit onderzoek draagt bij aan een groter inzicht in de insulinerelateerde gewichtstoename bij DM2-patiënten. Startdosering van insuline, de mate van titreren van insuline en de emotie van een patiënt die begint met insuline zijn voorspellende factoren die een deel van de gewichtstoename verklaren. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen aanleiding geven tot behandelstrategieën om deze ongewenste gewichtstoename te verkleinen, om zo de zorg voor DM2-patiënten die met insulinetherapie beginnen te verbeteren. ■

## LITERATUUR

- 1 <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-diabetes-mellitus-type-2#Richtlijndiagnostiek>.
- 2 Stoekenbroek ERM, Rensing KL, Bernelot Moens SJ, Nieuwdorp M, De Vries JH, Zwinderman AH, et al. High daily insulin exposure in patients with type 2 diabetes is associated with increased risk of cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2015;240:318-23.
- 3 Jansen HJ, Vervoort GMM, De Haan AFJ, Netten PM, De Grauw WJ, Tack CJ. Diabetes-related distress, insulin dose and age contribute to insulin-associated weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a prospective study. *Diabetes Care* 2014;37:2710-7.
- 4 Jansen HJ, Vervoort GMM, Van der Graaf M, Tack CJ. Pronounced weight gain in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus is associated with an unfavorable cardiometabolic risk profile. *Neth J Med* 2010;68:359-66.
- 5 Jansen HJ, Stienstra R, Van Diepen J, Hijmans A, Van der Laet J, Vervoort GMM, et al. Start of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus promotes the influx of macrophages in subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2013;56:2573-81.
- 6 Jansen HJ. Insulin-associated weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus. Determinants and consequences. 2014, ISBN 978-90-9028481-1 [proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit Nijmegen, 2014.
- 7 Mignault D, St-Onge M, Karelis AD, Allison DB, Rabasa-Lhoret R. Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals. *Diabetes Care* 2005;28:225-7.
- 8 Welch G, Weinger K, Anderson B, Polonsky WH. Responsiveness of the Problem Areas In Diabetes (PAID) questionnaire. *Diabetic Med* 2003;20:69-72.
- 9 Kasteleyn MJ, De Vries L, Van Puffelen AL, Schellevis FG, Rijken M, Vos RC, et al. Diabetes-related distress over the course of illness: results from the Diacourse study. *Diabet Med* 2015; doi:10.1111/dme.12743 [Epub ahead of print].
- 10 Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV. Efficacy of Liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes mellitus: the SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;18:687-99.