

# Diabetes strikt behandelen is zinnig én noodzakelijk

GEHM Rutten, WJC de Grauw, K Reenders,  
namens de Diabetes Huisartsen Advies Groep

## Inleiding

Een mooi, provocatief artikel was het, de kritiek van McCormack en Greenhalgh op de interpretatie van de resultaten van de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) volgens de

## Samenvatting

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Reenders K. Diabetes strikt behandelen is zinnig én noodzakelijk. *Huisarts Wet* 2002;45(10):548-53.

Een belangrijke pijler onder de diabetesbehandeling is de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Kritiek daarop heeft twijfel aan het nut van strikte diabetescontroles doen rijzen. In de UKPDS (1977-1997) werden 3867 mensen (25-65 jaar) met een pas ontdekte diabetes type 2 gemiddeld 10 jaar gevolgd. Een HbA1c-percentage rond 7% bleek haalbaar als 'gemiddelde' over een periode van 10 jaar, hetgeen echter ook impliceert dat heel wat mensen een HbA1c >7% hielden. Met name de kans op microvasculaire complicaties werd kleiner door het verminderen van de hyperglykemie. Metformine had bij mensen met overgewicht een gunstiger effect op zowel micro- als macrovasculaire complicaties dan sulfonyleureumderivaten of insuline. De hypertensietrial in het kader van de UKPDS (1148 patiënten, gemiddelde leeftijd 56 jaar, gemiddelde bloeddruk 160/94 mmHg, 9 jaar follow-up) maakte duidelijk, dat een verschil in bloeddruk tussen 154/87 mmHg en 144/82 mmHg tot snelle en grote veranderingen in morbiditeit en mortaliteit leidde. De kwaliteit van leven werd niet beïnvloed door een strikte diabetesbehandeling, wel door complicaties. Koste wat het kost een HbA1c <7% nastreven is geen goede geneeskunde, maar het zoveel mogelijk verlagen van het HbA1c-percentage is zinnig en noodzakelijk.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85060, 3508 AB Utrecht: prof.dr. G.E.H.M. Rutten, huisarts;  
Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen: dr. W.J.C. de Grauw, huisarts;  
dr. K. Reenders, huisarts tot 2001, Hoogeveen.  
Correspondentie: prof.dr. G.E.H.M. Rutten, e-mail: G.E.H.M.Rutten@med.uu.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: De Diabetes Huisartsen Adviesgroep (DiaHag) wordt gesponsord door Novo Nordisk Farma BV, Bristol-Myers Squibb BV, LifeScan en GlaxoSmithKline.

hoofddirecteur van H&W.<sup>1</sup> Hij verbond er de al even provocatieve uitspraak aan dat strikte diabetescontroles onzin zijn.<sup>2</sup> Recentere kritiek op de opzet van bovengenoemd onderzoek deed Zaat zelfs verzuchten wie er nu eindelijk eens echt helderheid verschaft voor de Nederlandse huisarts over het nut van onze diabetesbehandeling.<sup>3,4</sup> Dit artikel gaat in op de opzet en de resultaten van de UKPDS, plaatst dit baanbrekend onderzoek in het perspectief van ander diabetesonderzoek en maakt duidelijk waarom hyperglykemie behandeld moet worden.

## UKPDS

### GLOBALE OPZET

**Hoofdonderzoek: 'intensieve' versus 'conventionele' behandeling.** In de UKPDS werden tussen 1977 en 1997 3867 mensen met een pas ontdekte diabetes type 2 geïnccludeerd. Bij inclusie lag hun leeftijd tussen 25 en 65 jaar; ze werden gedurende gemiddeld 10 jaar vervolgd. De deelnemers aan het onderzoek werden door huisartsen verwezen naar onderzoekscentra. Daar werden ze willekeurig verdeeld in een groep met intensieve behandeling (een sulfonyleureumderivaat of 1-4 maal daags insuline) met aanpassing van de medicatie bij een nuchter plasmagluucose >6 mmol/l (n=2729) of in de 'conventionele groep' met uitsluitend een voedingsadvies zolang als het nuchter plasmagluucose <15 mmol/l bleef en de patiënten geen klachten hadden. In deze groep werd pas medicatie toegevoegd of gewijzigd als het nuchtere plasmagluucose >15 mmol/l kwam of wanneer er klachten optraden (n=1138). *Figuur 1* geeft een overzicht van dit deel van de UKPDS. Uiteindelijk kregen in de conventionele groep 702 van de 1138 mensen in de loop van het onderzoek een sulfonyleureumderivaat, insuline of metformine. Ook in de 'intensieve groep' werd metformine voorgeschreven, aanvankelijk in een stapsgewijze benadering zoals die ook in de eerste versie van de NHG-Standaard werd geadviseerd. Toen bleek dat de hyperglykemie in alle groepen progressief was, werd het protocol aangepast waarbij metformine eerder werd voorgeschreven.<sup>5</sup>

**Onderzoek bij mensen met overgewicht.** Naast het hoofdonderzoek werden onder de 1704 mensen met overgewicht twee vergelijkingen gemaakt: intensieve behandeling met als start metformine en als streefwaarde een nuchter plasmagluucose <6 mmol/l (n=342) versus de 'conventionele behandeling' (n=411) en intensieve behandeling met metformine (n=342) tegenover intensieve behandeling met chloorpropamide (n=265), glibenclamide (n=277) dan wel insuline (n=409).<sup>6</sup>

**Hypertensieonderzoek.** In het kader van de UKPDS werden 1148 patiënten met zowel diabetes type 2 als hypertensie (gemiddelde

### De kern

- ▶ De samenhang tussen het bloedglucosegehalte en zowel micro- als macrovasculaire pathologie staat vast.
- ▶ De United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) heeft aangetoond dat behandeling van hyperglykemie vooral microvasculaire complicaties voorkomt.
- ▶ De UKPDS geeft ook steun aan behandeling van hyperglykemie ter bestrijding van macrovasculaire complicaties.
- ▶ Behandeling van hyperglykemie kan niet los worden gezien van behandeling van andere risicofactoren die vaak met hyperglykemie samengaan.
- ▶ Behandeling van hyperglykemie vraagt binnen de geldende richtlijnen om een geïndividualiseerde benadering.

leeftijd 56 jaar, gemiddelde bloeddruk bij aanvang van de onderzoek 160/94 mmHg) in een gerandomiseerde trial gedurende 9 jaar ofwel 'streng' behandeld waarbij werd gestreefd naar een bloeddruk die lager was dan 150/85 mmHg, ofwel minder streng, met als drempel voor wijziging van de medicatie aanvankelijk 200/105 mmHg, in 1992 veranderd in 180/105.<sup>7</sup>

*Kwaliteit-van-levenonderzoek.* Binnen zowel het 'glucoseonderzoek' als de hypertensietrial werden twee cross-sectionele onderzoeken uitgevoerd, met behulp van algemene en diabetesspecifieke vragenlijsten en meetpunten bij de randomisering en in de periode van zes maanden tot zes jaar daarna. In het eerste glucoseonder-

zoek werd onder 374 mensen (gemiddelde leeftijd bij start 52 jaar) een longitudinaal onderzoek uitgevoerd naar de kwaliteit van leven.<sup>8</sup>

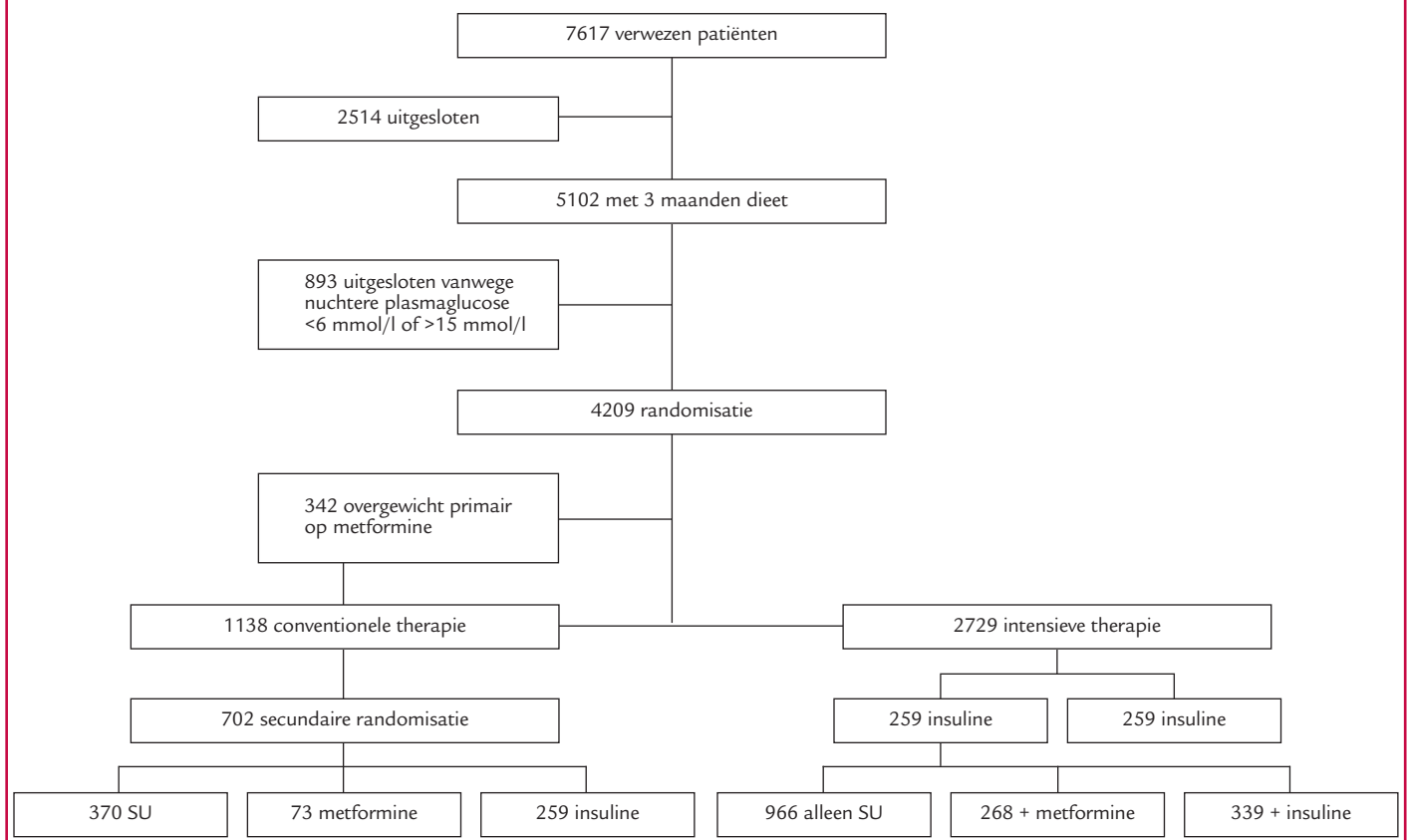
### UITVOERING

De patiënten werden in principe driemaandelijks steeds 's ochtends nuchter (zonder inname van medicatie) gecontroleerd. Vanaf 1990 gebeurde dat elke 4 maanden. Het onderzoek zou oorspronkelijk tot 1992 duren, maar werd verlengd toen een tussentijdse analyse in 1987 geen significante resultaten opleverde. Om de resultaten te beschrijven werden 3 geaggregeerde eindpunten gedefinieerd:

- ▶ enig met diabetes gerelateerd eindpunt, namelijk plotse dood, dood door hypo- of hyperglykemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, CVA, nierinsufficiëntie, amputatie, glasvochtbloeding, blindheid of retinopathie waarvoor lasercoagulatie nodig was;
- ▶ met diabetes samenhangende dood, namelijk dood door hartinfarct, CVA, perifere vaatlijden, nierinsufficiëntie, hyper-/hypoglykemie, plotse dood;
- ▶ totale mortaliteit.

Die eindpunten veranderden niet in de loop van het onderzoek.<sup>9</sup> Bij de opzet van het onderzoek werd nog gedacht dat intensieve behandeling van hyperglykemie tot een risicoreductie van 40%

**Figuur** Stroomschema patiënten hoofdonderzoek UKPDS



zou leiden, later werd dit percentage bijgesteld tot 15%. Zowel de verlenging van het onderzoek als het aanpassen van het percentageverschil dat relevant geacht werd, gebeurde niet door de onderzoekers zelf, maar door onafhankelijke deskundigen.<sup>9</sup>

#### KRITIEK OP DE UKPDS

De kritiek op de UKPDS zoals genoemd in de inleiding heeft betrekking op een aantal facetten. McCormack en Greenhalgh wijzen erop dat lang niet bij alle eindpunten significante verschillen zijn gevonden tussen de intensief behandelde groep en de groep bij wie met een minder goede diabetesregulering genoeg werd genomen. Zij benadrukken de beperkte effecten van een intensieve behandeling met insuline of sulfonyleureumderivaten bij mensen met overgewicht.<sup>1</sup> Ewart heeft met name kritiek op de definiëring van de eindpunten en de verlenging van de onderzoeksperiode, kritiek die werd weersproken door enkele hoofdonderzoekers van de UKPDS-groep.<sup>3,9</sup>

#### RESULTATEN

Wat zijn nu de relevante of belangrijkste uitkomsten van de UKPDS? Waarom zouden we ons overigens iets aan deze resultaten gelegen moeten laten liggen? We bespreken de uitkomsten per deelonderzoek.

**Hoofdonderzoek.** In de conventionele groep was het mediane HbA1c-percentage over 10 jaar 7,9% tegenover 7,0% in de intensiever behandelde groep. In beide groepen steeg het HbA1c-percentage iedere 5 jaar met gemiddeld ongeveer 1% ondanks de voortdurende bijstelling van de medicatie. In vergelijking met de conventioneel behandelde groep daalde het absolute risico op enig met diabetes gerelateerd eindpunt van 46 naar 40,9 per 1000 patiënten per jaar. Dat betekent dat 20 mensen 10 jaar lang (of 200 mensen 1 jaar lang) behandeld moeten worden om één zo'n gebeurtenis te voorkomen (NNT 19,6; 95%-BI 10-500). Het aantal sterfgevallen als direct gevolg van diabetes was 10,4 per 1000 patiënten per jaar in de intensief behandelde groep tegenover 11,5 in de conventioneel behandelde groep. Ook de totale mortaliteit werd niet significant gereduceerd. De grootste winst – een relatieve risicoreductie van 25% – werd behaald bij de microvasculaire eindpunten: het absolute risico hierop daalde van 11,4 naar 8,6 per 1000 patiënten per jaar. Van die winst op microvasculaire eindpunten kwam een groot deel voor rekening van de vermindering in het aantal benodigde lasercoagulaties. Hoewel het aantal hartinfarcten daalde van 17,4 naar 14,7 per 1000 patiënten per jaar ( $p=0,052$ ) interpreteren de onderzoekers naar aanleiding van het onderzoek dat '...intensive blood-glucose control does not decrease macrovascular disease in patients with type 2 diabetes'. Er was geen verschil in effect tussen de sulfonyleureumderivaten en insuline, maar de gewichtstoename was bij degenen die met insuline waren behandeld met gemiddeld 4 kg over 10 jaar groter dan bij degenen die met tabletten waren behandeld (gemiddeld ongeveer 2 kg) (tabel 1).

Tabel 1 Resultaten UKPDS-hoofdonderzoek

	Absoluut Risico*		NNT†
	Intensieve behandeling	Conventionele behandeling	
Enig met diabetes samenhangend eindpunt	40,9	46,0	20
Met diabetes samenhangende dood	10,4	11,5	91
Totale mortaliteit	17,9	18,9	100
Myocardinfarct	14,7	17,4	37
CVA	5,6	5,0	166
Amputaties/dood door PAV	1,1	5,6	22
Microvasculair eindpunt	8,6	11,4	36

\* aantal per 100 patiëntjaren

† number needed to treat, aantal patiënten gedurende 10 jaar

**Onderzoek bij mensen met overgewicht.** De vergelijking tussen metforminebehandeling en conventionele behandeling liet een verschil van 0,6% in HbA1c-percentage over 10 jaar zien (7,4 versus 8). Dit verschil leidde tot een daling van 32% in de met diabetes samenhangende eindpunten ( $p=0,002$ ), een daling van 42% in de met diabetes samenhangende dood ( $p=0,017$ ) en van 36% in de totale mortaliteit ( $p=0,011$ ). Ook in absolute zin: om een met diabetes samenhangend eindpunt te voorkomen moeten 7 mensen met diabetes en overgewicht 10 jaar 'intensief' met metformine worden behandeld; 14 mensen zo behandelen betekent dat één van hen langer leeft (tabel 2).

Al deze risicodalingen bij behandeling met metformine waren significant groter dan die bij de mensen met overgewicht werden bereikt met chloorpropamide, glibenclamide of insuline. Bij mensen met overgewicht leidde intensieve behandeling met metformine wél tot een significante daling van het aantal myocardinfarcten (11 per 1000 versus 18 per 1000 patiënten per jaar; NNT 14).

Tabel 2 Resultaten UKPDS-onderzoek bij mensen met overgewicht

	Absoluut risico*			NNT†
	Metformine-behandeling	Anders intensieve behandeling	Conventionele behandeling	
Enig met diabetes samenhangend eindpunt	29,8	40,1	43,3	7
Met diabetes samenhangende dood	7,5	10,3	12,7	19
Totale mortaliteit	13,5	18,9	20,6	14
Myocardinfarct	11,0	14,4	18,0	14
CVA	3,3	6,2	5,5	45
Amputaties/dood door PAV	1,6	1,2	2,1	200
Microvasculair eindpunt	6,7	7,7	9,2	40

\* aantal per 100 patiëntjaren

† number needed to treat, aantal patiënten gedurende 10 jaar

**Hypertensieonderzoek.** De hypertensietrial maakte duidelijk dat een relatief geringe bloeddruk daling van 10 mmHg systolisch en 5 mmHg diastolisch (154/87 mmHg in de niet-intensief behandelde groep versus 144/82 mmHg in de wél intensief behandelde groep) tot snellere en ook tot grotere veranderingen in morbiditeit en mortaliteit leidde dan een daling van 0,9% in het HbA1c-percentage.<sup>7</sup> (tabel 3)

Met deze reducties dient een arts bij 15 mensen (95%-BI 12,1-17,9) 10 jaar de bloeddruk in plaats van tot 154/87 terug te brengen tot 144/82 mmHg om bij één patiënt een met diabetes samenhangende dood te voorkomen. Om één complicatie te voorkomen dienen 6 personen (95%-BI 2,6-9,5) 10 jaar behandeld te worden tot een bloeddrukwaarde van 144/82 mmHg. De gunstige effecten van bloeddrukverlagende behandeling traden al na ongeveer één jaar op.<sup>7</sup>

**Tabel 3** Resultaten UKPDS-hypertensietrial

	Absoluut risico*		NNT†
	Strikte controle	Minder strikte controle	
Enig met diabetes samenhangend eindpunt	50,9	67,4	6
Met diabetes samenhangende dood	13,7	20,3	15
Totale mortaliteit	22,4	27,2	21
Myocardinfarct	18,6	23,5	20
CVA	6,5	11,6	20
Amputaties/dood door PAV	1,4	2,7	77
Microvasculair eindpunt	12,0	19,2	14

\* aantal per 100 patiëntjaren

† number needed to treat, aantal patiënten gedurende 10 jaar

*Kwaliteit-van-leven-onderzoek.* In beide cross-sectionele onderzoeken had de wijze van behandeling geen invloed op de stemming, cognitief functioneren, klachten, voldoening in het werk of het algemene gezondheidsgevoel. Het longitudinale onderzoek liet geen significante veranderingen op de gemeten aspecten van kwaliteit-van-leven zien, behalve een lichte vermindering van klachten in de intensief behandelde groep. Mensen die in het voorafgaande jaar een micro- of macrovasculaire complicatie hadden gekregen, rapporteerden een slechtere kwaliteit van leven dan de mensen zonder bekende complicaties.<sup>8</sup>

#### LONGITUDINALE ANALYSES

Op basis van de gegevens van de UKPDS was het mogelijk het verband te bestuderen tussen het bloedglucosegehalte van een patiënt over een lange reeks van jaren (het gemiddelde van de voor elk jaar follow-up gemeten gemiddelde HbA1c-percentages) en het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties. Dit verband bleek duidelijk, ook na correctie voor leeftijd, geslacht, etniciteit en duur van de diabetes. Hetzelfde gold voor de totale mortaliteit en voor de met diabetes samenhangende mortaliteit. Door deze andere wijze van analyseren bleek dat het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties sterk geassocieerd was met het gemiddelde HbA1c over de onderzoeksperiode. Elke daling van het HbA1c van 1% bleek geassocieerd met een reductie van aan diabetes gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. *Tabel 4* vermeldt hoe sterk in de UKPDS het voorkomen van complicaties daalde per procent HbA1c-daling. Deze daling is in grote lijnen even sterk bij een daling van het HbA1c van bijvoorbeeld 11 naar 10% als van 7 naar 6%.

Wanneer we de resultaten van deze twee verschillende analyse-technieken (RCT en prospectief observationeel) met elkaar verge-

lijken, dan zien we dat de effecten die werden gevonden met elkaar in overeenstemming zijn.

**Tabel 4** Daling van aantal complicaties (in procenten) per procent daling van HbA1c

Aard complicatie	Percentagedaling	95%-BI
Enig met diabetes gerelateerd eindpunt	21	17-24
Met diabetes samenhangende dood	21	15-27
Totale mortaliteit	14	9-19
Myocardinfarct	14	8-21
CVA	12	1-21
Perifeer vaatlijden	43	31-53
Microvasculaire complicaties	37	33-41
Hartfalen	16	3-26

#### CONCLUSIES UKPDS

De UKPDS sluit door het toegepaste protocol goed aan bij de gang van zaken in de Nederlandse huisartspraktijk. Door de lange duur van het onderzoek zijn tussentijdse aanpassingen noodzakelijk gebleken, maar dat deze afbreuk doen aan de resultaten van het onderzoek is niet aangetoond. De UKPDS heeft laten zien dat een HbA1c-percentage rond 7% ook over een lange periode als 'gemiddelde' haalbaar is bij de diabetesbehandeling. Dat laat onverlet dat in de UKPDS veel patiënten een HbA1c ruim boven 7% hielden, zelfs onder trialcondities. De gestage stijging in het HbA1c-percentage in de loop van de jaren duidt op een natuurlijk proces, dat voortdurende aanpassing van de behandeling nodig maakt. Daarnaast heeft de UKPDS duidelijk gemaakt dat met name de kans op microvasculaire complicaties kleiner wordt door het verminderen van de hyperglykemie. De effecten traden pas op na enkele jaren. Opvallend is de bevinding dat het effect van metformine bij mensen met overgewicht sterk verschilt ten opzichte van het effect van de andere bloedglucoseverlagende behandelingen, ook al is de HbA1c-daling identiek. Dat betekent volgens de eerder genoemde critici dat ofwel metformine een additioneel effect heeft ofwel dat sulfonyleuremderivaten en insuline een nog onbekend negatief effect hebben dat de gunstige werking van glucoseverlaging voor een deel tenietdoet. De onderzoekers van de UKPDS relativeren bovenstaande bevinding, maar spreken wel van de noodzaak van verder onderzoek.<sup>6</sup> De UKPDS-hypertensietrial heeft aangetoond dat ook bij mensen met diabetes type 2 die al behandeld worden voor hun hyperglykemie nog een forse reductie in mortaliteit en morbiditeit bereikt kan worden door de bloeddruk te verlagen. Er werden geen aanwijzingen gevonden dat een dergelijke gecombineerde behandeling van hyperglykemie en hypertensie, die leidt tot het voorschrijven van veel medicamenten, de kwaliteit van leven nadelig beïnvloedt.

#### Andere onderzoeken

Recente gegevens over de prevalentie van diabetes type 2 in de huisartspraktijk laten een prevalentie van 2,7% zien.<sup>11</sup> Dat betekent dat in Nederland momenteel bijna 450.000 mensen deze ziekte hebben. Volgens de NHG-Standaard is een HbA1c-percentage <7,0 een norm voor een goede diabetesregulering.<sup>12</sup> Nederlandse huisartsen slagen erin bij een aanzienlijk deel van de mensen met diabetes type 2 een HbA1c-percentage <7% te bereiken.<sup>13,14</sup>

Opvallend in diverse Nederlandse onderzoeken is de grote overeenkomst in het gemiddelde HbA1c-percentage van de door huisartsen behandelde mensen met diabetes type 2: het ligt meestal in de orde van grootte van 7,6-7,8%.<sup>15-19</sup> Hoewel de UKPDS uniek is in opzet en omvang, was al in Japans onderzoek aangetoond dat bij mensen met diabetes type 2 zowel primaire als secundaire preventie van retinopathie mogelijk is met intensieve bestrijding van hyperglykemie.<sup>20,21</sup> Het verband tussen het bloedglucosegehalte en zowel dood als macrovasculaire pathologie staat ook vast. Coutinho et al. vonden op basis van een uitgebreide analyse dat het risico op cardiovasculaire pathologie bij iemand met een nuchtere bloedglucose van 7,8 mmol/l 1,58 keer zo groot is vergeleken met een nuchtere bloedglucose van 4,2 mmol/l. Dit verband geldt zelfs voor glucosewaarden onder de waarden die als grens voor diabetes gelden.<sup>22</sup> In Nederland werd het verband bevestigd in de Hoorn-studie.<sup>23</sup>

In Norfolk hadden mannen met diabetes ten opzichte van mannen zonder diabetes een twee keer zo hoog risico op mortaliteit, een drie keer zo hoog risico op cardiovasculaire ziekten en een vier keer zo groot risico op ischemische ziekten. Het HbA1c-gehalte hing zowel bij de mannen met als zonder diabetes samen met dood en cardiovasculaire pathologie. Een stijging van 1% HbA1c verhoogde het mortaliteitsrisico met 28% ( $p < 0,002$ ), onafhankelijk van leeftijd, bloeddruk, cholesterolgehalte, lichaamsgewicht en rookgedrag.<sup>24</sup> In een review van Groeneveld bleek eveneens een samenhang tussen de mate van bloedglucosecontrole en mortaliteit.<sup>25</sup>

Het veronderstelde additionele gunstige effect van metformine op het lipidspectrum werd onlangs aangetoond in een systematische review.<sup>26</sup>

De gunstige effecten van het streng behandelen van hypertensie bij mensen met diabetes zijn in veel onderzoeken bevestigd – op dit aspect gaan we hier niet verder in. Wel dient te worden vermeld dat ook Nederlandse diabetespatiënten een verminderde kwaliteit van leven hebben als zij complicaties krijgen, macrovasculaire en/of microvasculaire.<sup>27,28</sup>

### Beschouwing

Onze kijk op diabetes mellitus type 2 en de behandeling ervan is na de UKPDS anders dan ervoor, ook al kleven aan de UKPDS de bezwaren van alle trials: de populatie is beperkt en de onderzoeksduur ook. Bedacht dient te worden dat alleen de eerste tien jaar na ontdekking van de diabetes zijn onderzocht en dat de meeste mensen met diabetes in de jaren tachtig in een later stadium als zodanig werden gediagnosticeerd dan tegenwoordig. De kans is groot dat naarmate de diabetes eerder wordt opgespoord en langer effectief behandeld, de 'winst' in termen van vermindering van complicaties toeneemt. Daarnaast moet worden benadrukt dat het effect van de UKPDS betrekking heeft op een HbA1c-traject tussen 7,9 en 7,0%. Wanneer het lukt het HbA1c-percentage van een diabetespatiënt van bijvoorbeeld 8,7% terug te brengen tot 7,3%, dan is het resultaat dienovereenkomstig sterker. De resultaten van de UKPDS worden ondersteund door andere

onderzoeken, ook al zijn de meeste daarvan geen trials. Een onderzoek zoals de UKPDS waarin over een lange periode naar de effecten van uitsluitend hyperglykemiebehandeling wordt gekeken, zal niet meer worden uitgevoerd. Een onderzoek naar de resultaten van een strenge multifactoriële behandeling van diabetes door huisartsen is recent gestart in Denemarken, Engeland en Nederland.<sup>29</sup> De kritiek op de opzet en de interpretatie van de UKPDS doet naar onze mening niets af aan de resultaten, maar vraagt met nadruk om een afgewogen oordeel over de consequenties die artsen moeten verbinden aan de resultaten van dit grootschalige onderzoek. Is het behandelen van hyperglykemie zinnig en noodzakelijk? Het antwoord is naar onze mening ondubbelzinnig 'ja' en toch genuanceerd.

Jaarlijks krijgt ongeveer 3,5% van de mensen met diabetes type 2 een met hun ziekte samenhangend *event*.<sup>5</sup> Dat betekent in Nederland dat ieder jaar 15.750 mensen door diabetes type 2 sterven of complicaties ervan krijgen. Zo bleek onlangs dat ieder jaar bijna 3% van hen een diabetisch ulcus ontwikkelt en 0,5% een amputatie ondergaat. Dat is één amputatie per drie jaar per huisartspraktijk.<sup>30</sup> Om amputaties te voorkomen worden zowel intensieve bloedglucoseregulatie als intensieve voetzorg noodzakelijk geacht. Op basis van de UKPDS-gegevens kan worden berekend dat het jaarlijks per patiënt € 450 kost wanneer (huis)artsen erin zouden slagen gemiddeld bij hun patiënten een HbA1c-percentage van 7,0% te realiseren in plaats van het huidige van 7,6%. Zo'n verbetering leidt per patiënt tot gemiddeld enkele weken langer leven zonder een amputatie. De kosteneffectiviteitsratio wordt gunstiger naarmate de tijd vordert.<sup>31</sup> Zo wordt ook blindheid als gevolg van diabetische retinopathie voorkómen door de combinatie van metabole zorg en oogzorg. Berekend is dat naar schatting 2-3% minder mensen blind worden wanneer standaardzorg een gemiddeld HbA1c van 8,5% voor Nederlandse mensen met diabetes type 2 oplevert en intensieve zorg een gemiddeld HbA1c van 7%. De kosteneffectiviteit neemt op dit punt af met de leeftijd.<sup>31</sup>

Betekenen deze getallen dat iedere huisarts bij iedere patiënt koste wat het kost naar een HbA1c <7% moet streven? Nee. Op de eerste plaats mogen de andere doelen van diabeteszorg niet uit het oog worden verloren: stoppen met roken, voldoende bewegen, een zo normaal mogelijk lichaamsgewicht, een zo laag mogelijke bloeddruk en een zo normaal mogelijk vetspectrum. Wie doet alsof deze doelen allemaal kunnen worden gerealiseerd, geeft blijk van weinig realiteitszin. Tal van factoren vereisen vaak het maken van keuzes. De behandelend arts stelt samen met de patiënt prioriteiten. Leeftijd, comorbiditeit, bijwerkingen van medicatie en de duur van de diabetes zijn daarbij van doorslaggevend belang. In dat licht bezien kán een HbA1c tussen 7 en 8,5% acceptabel zijn. Dat is dan het resultaat van complexe zorg, waarin alle aspecten van huisartsgeneeskunde aan bod komen: de context van de patiënt, continuïteit in beleid, een brede medische kennis van ziekten en geneesmiddelen en het vermogen om te individualiseren.<sup>32</sup> Daarbij hoort ook het zo veel mogelijk verlagen van de bestaande hyperglykemie.

## Literatuur

- 1 McCormack J, Greenhalgh T. Seeing what you want to see in randomised controlled trials: versions and perversions of UKPDS data. *BMJ* 2000;320:1720-3.
- 2 Zaat J. Strikte diabetescontroles onzin. *Huisarts Wet* 2000;43:374.
- 3 Ewart RM. The case against aggressive treatment of type 2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study. *BMJ* 2001;323:854-8.
- 4 Zaat J. Diabetesdiscussie. *Huisarts Wet* 2001;44:587.
- 5 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 6 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- 7 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- 8 UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of Life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control. (UKPDS 37) *Diab Care* 1999;22:1125-36.
- 9 Holman R, Matthews DR, Meade T. Commentary: UKPDS is well designed and clinically important. *BMJ* 2001;323:857.
- 10 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12
- 11 Tacken M, Dijkstra R, Drijver R, Van den Hoogen H, De Bakker D Braspenning J, et al. De zorg rondom diabetes mellitus type 2 patiënten in de huisartspraktijk. Utrecht/Nijmegen: LINH, 2001.
- 12 Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, De Grauw WJC, Cromme PVM, Reenders K, et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
- 13 Goudswaard AN, De Valk HW, Stolk RP, Rutten GEHM Is a HbA1c <7% attainable with oral blood glucose lowering agents in general practice DM type 2 patients? *Diabetologia* 2000;43 (Suppl):A 703.
- 14 De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJM, Van den Bosch WJHM, Van Weel C, et al. Outcome of care for type 2 diabetes mellitus with audit-enhanced monitoring in a practice based research network. *J Fam Prac* 2002;51:459-64.
- 15 De Sonnaville JJJ, Bouma M, Colly LP, Devillé W, Wijkkel D, Heine RJ, et al. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: a 2 years follow-up study. *Diabetologia* 1997;40:1334-40
- 16 Bouma M, Dekker JH, Van Eijk JThM, et al. The effects of the introduction of a quality system in general practice on the glycaemic control of type 2 diabetic patients. In: Bouma M. Improving diabetes care in general practice [Thesis]. Free University Amsterdam, 1999.
- 17 Rutten GEHM, Maaijen J, Valkenburg ACH, Blankestijn JG, De Valk HW. The Utrecht Diabetes Project: Telemedicine improves GP Care in type 2 diabetes. *Diab Med* 2001;18:459-63.
- 18 Redekop WK, Koopmanschap MA, Rutten GEHM, Wolffenbuttel BHR, Stolk RP, Niessen LW, et al. Resource consumption and costs in Dutch patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 2002;19:246-53.
- 19 Renders CM, Valk GD, Franse LV, et al. The long-term effectiveness of a quality improvement programme for patients with type 2 diabetes in general practice. *Diab Care* 2001;24:1365-70.
- 20 Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami A, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-74.
- 21 Morisaki N, Watanabe S, Kobayashi J, Kanzaki T, Takahashi K, Yokote K, et al. Diabetes control and progression of retinopathy in elderly patients: a five year follow-up. *Am Ger Soc* 1990;42:142-5.
- 22 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-40.
- 23 De Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn-population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31.
- 24 Khaw K-T, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001;322:15-8.
- 25 Groeneveld Y, Petri H, Herman J, Springer MP. The relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes. A systematic review. *Diab Med* 1999;16:2-13.
- 26 Wulfellé MG, Kooy A, De Zeeuw D, Stehouwer CDA, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes: a systematic review [Abstract]. *Brit J Clin Pharmacol* 2002;53:549-50.
- 27 Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GEHM, Wolffenbuttel WHR, Niessen LW. Health related Quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:458-63.
- 28 De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Behr RRA, Van Gerwen WHEM, Van den Hoogen HJM, Van Weel C, et al. The impact of type 2 diabetes mellitus on daily functioning. *Fam Pract* 1999;16:133-9.
- 29 Lauritzen T, Griffin S, Borch-Johnsen K, Wareham NJ, Wolffenbuttel BH, Rutten G. The ADDITION study: proposed trial of the cost-effectiveness of an intensive multifactorial intervention on morbidity and mortality among people with Type 2 diabetes detected by screening. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 2000 Sep;24 Suppl 3:S6-11.
- 30 Statius Muller IM, De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Bartelink ML, Van den Hoogen HJM, Rutten GEHM, et al. Incidence of type 2 diabetic foot ulceration and lower limb amputation in a Dutch primary health care setting. *Diab Care* 2002;25:570-4.
- 31 Werkgroep kosteneffectiviteit. Effecten en kosten van de herziene richtlijnen voor diabetes. Rotterdam: IMTA/NDF/CBO, 2001.
- 32 Groeneveld Y, Rutten GEHM, De Grauw W, Valk GD, Reenders K, namens de Diabetes Huisartsen Adviesgroep. Gestructureerd teamwork. Diabeteszorg volgens protocol. *Med Contact* 2001;56:1148-50.