

Microvasculaire complicaties op het moment van de diagnose type 2 diabetes

De Hoorn screeningsstudie

A.M.W. Spijkerman¹, J.M. Dekker¹, G. Nijpels¹, M.C. Adriaanse¹, P.J. Kostense^{1,2},
D. Ruwaard³, C.D.A. Stehouwer^{1,4}, L.M. Bouter¹, R.J. Heine^{1,5}
Nederlands Tijdschrift voor Diabetologie, november 2003, jaargang 1, nr. 2, pg. 29-36

1 Mw. Dr. A.M.W. Spijkerman, Mw. Dr. J.M. Dekker, Dr. G. Nijpels, Drs. M.C. Adriaanse, Prof. Dr. L.M. Bouter, Inst voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, VU medisch centrum, Amsterdam,

2 Dr. P.J. Kostense, Afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek

3 Prof. Dr. D. Ruwaard, Sector Volksgezondheid, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

4 Prof. Dr. C.D.A. Stehouwer, Afd. Inwendige Geneeskunde, VU medisch centrum

5 Prof. Dr. R.J. Heine, Afdeling Endocrinologie, VU medisch centrum, Amsterdam, Nederland.

Correspondentieadres: Dr. A.M.W. Spijkerman, Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek, Vrije Universiteit medisch centrum, van der Boerhorststraat 7, 1081 BT Amsterdam. e-mail: amw.spijkerman.emgo@med.vu.nl.

Dit artikel verscheen oorspronkelijk in Diabetes Care 2003;26:2604-8. Gereproduceerd met toestemming.

Samenvatting

Doel

Te onderzoeken of diabetespatiënten die door middel van screening zijn opgespoord verschillen van diabetespatiënten die in de huisartsenpraktijk nieuw gediagnostiseerd zijn met betrekking tot de aanwezigheid van microvasculaire complicaties.

Methoden

Diabetespatiënten, die op basis van een gerichte populatiescreening met behulp van een screeningsvragenlijst, een nuchter capillaire bloedglucosebepaling gevolgd door een diagnostisch onderzoek, werden vergeleken met patiënten die in een huisartsenpraktijk nieuw gediagnostiseerd werden met diabetes. De aanwezigheid van retinopathie werd door middel van fundusfotografie bepaald, verminderde voetsensibiliteit werd door middel van Semmes-Weinstein monofilamenten bepaald, terwijl de aanwezigheid van microalbuminurie werd gemeten door middel van de albumine-creatinine ratio (ACR).

Resultaten

In totaal namen 195 door screening opgespoorde type 2 diabetespatiënten en 60 door de huisarts nieuw gediagnostiseerde patiënten deel aan het onderzoek. De prevalentie van retinopathie was 7,6% (95% betrouwbaarheidsinterval (CI) 4,6-12,4) bij door screening opgespoorde type 2 diabetespatiënten en 1,9% (0,3-9,8) bij de in de huisartsenpraktijk gediagnostiseerde patiënten. De prevalentie van verlaagde voetsensibiliteit was bij beide groepen gelijk, respectievelijk 48,1% (40,9-55,3) en 48,3% (36,2-60,7). De ACR was 0,61 (interquartiele range 0,41-1,50) bij door screening opgespoorde patiënten en 0,99 (0,53-2,49) bij patiënten uit de huisartsenpraktijk. Het verschil in prevalentie van microalbuminurie was niet statistisch significant. De prevalentie van microalbuminurie was 17,2% (95% CI 12,5-23,2) en 26,7% (17,1-39,0) in respectievelijk door screening opgespoorde patiënten en patiënten uit de huisartsenpraktijk.

Conclusies

Gerichte screening voor type 2 diabetes (met behulp van een screeningsvragenlijst als eerste stap) resulteerde in de identificatie van tevoren onbekende diabetespatiënten met een aanzienlijke prevalentie van microvasculaire complicaties.

Summary

Aim

To investigate whether screening-detected diabetic patients differ from diabetic patients newly diagnosed in general practice with regard to the presence of microvascular complications.

Methods

Diabetic patients, identified by a population-based targeted screening procedure consisting of a screening questionnaire and a fasting capillary wholeblood glucose measurement followed by diagnostic testing, were compared with patients newly diagnosed with diabetes in general practice. Retinopathy was assessed with fundus photography, impaired foot sensitivity was assessed with Semmes-Weinstein monofilaments, and the presence of microalbuminuria was measured by means of the albumin-to-creatinine ratio (ACR).

Results

A total of 195 screening-detected type 2 diabetic patients and 60 patients newly diagnosed in general practice participated in the medical examination. The prevalence of retinopathy was higher in screening-detected type 2 diabetic patients than in patients newly diagnosed in general practice, but not significantly higher. The prevalence of retinopathy was 7.6% (95% CI 4.6–12.4) in screening-detected type 2 diabetic patients and 1.9% (0.3–9.8) in patients newly diagnosed in general practice. The prevalence of impaired foot sensitivity was similar in both groups, 48.1% (40.9–55.3) and 48.3% (36.2–60.7), respectively. The ACR was 0.61 (interquartile range 0.41–1.50) in screening-detected type 2 diabetic patients and 0.99 (0.53–2.49) in patients newly diagnosed in general practice. The difference in prevalence of microalbuminuria was not statistically significant. The prevalence of microalbuminuria was 17.2% (95% CI 12.5–23.2) and 26.7% (17.1–39.0) in screening-detected type 2 diabetic patients and patients newly diagnosed in general practice, respectively.

Conclusions

Targeted screening for type 2 diabetes (with a screening questionnaire as a first step) resulted in the identification of previously undiagnosed diabetic patients with a considerable prevalence of microvascular complications.

Inleiding

Type 2 diabetes is een veel voorkomende en ernstige ziekte met chronische complicaties. De aandoening vormt een aanzienlijke last voor zowel de patiënt als de gezondheidszorg. Bij type 2 diabetes bestaat er een symptomarme fase tussen het ontstaan van de hyperglycemie en het moment van de diagnose. Deze fase bedraagt tenminste 4-7 jaar, zodat 30-50% van de patiënten met type 2 diabetes ongediagnostiseerd blijven.¹ Onbehandelde hyperglycemie verklaart dat er betrekkelijk vaak retinopathie voorkomt bij nieuw gediagnostiseerde patiënten.^{1,2} In de dagelijkse praktijk worden patiënten voornamelijk gediagnostiseerd vanwege klachten van hyperglycemie, maar screening zou het mogelijk maken patiënten veel eerder op te sporen. De veronderstelling dat een vroege opsporing en vroege behandeling het voortschrijden van diabetes zou kunnen voorkomen danwel vertragen is aanleiding voor de aanbevelingen om te screenen op type 2 diabetes.^{3,4}

Screening kan op verschillende manieren worden uitgevoerd. Gerichte screenings lijken praktisch en efficiënt, omdat diagnostisch onderzoek dan alleen wordt uitgevoerd bij personen die een verhoogd risico hebben om type 2 diabetes te hebben. Tot op heden heeft de screening zich gericht op de opbrengst van de screeningsprocedure.^{5,6} Voor zover ons bekend is in geen van de voorgaande onderzoeken de prevalentie van microvasculaire complicaties onderzocht bij patiënten

die door middel van gerichte screening zijn opgespoord. Het is onduidelijk in welk opzicht deze patiënten verschillen van nieuw gediagnostiseerde patiënten in de huisartsenpraktijk. Bij screening zou men verwachten dat men patiënten vroeger in de ontwikkeling van hyperglycemie opspoorde, waarbij minder complicaties gevonden worden. Met het oog op deze overwegingen hebben wij de prevalentie van retinopathie, verminderde sensibiliteit van de voeten en microalbuminurie ten tijde van de diagnose bij door screening opgespoorde patiënten vergeleken met de prevalentie die werd gevonden bij patiënten die in de huisartsenpraktijk gediagnostiseerd werden. Dit probleem werd bestudeerd in een gericht populatie screeningsprogramma, gebaseerd op een screeningsvragenlijst en een nuchtere capillaire bloedglucosemeting om een hoogrisico populatie te selecteren.

Methoden

Diabetespatiënten opgespoord door middel van screening

Het populatie screeningsprogramma werd van 1998 tot 2000 uitgevoerd onder de 11.679 inwoners in de leeftijd van 50 tot 75 jaar van de regio West- Friesland, zoals eerder beschreven.⁷ De eerste stap van de screeningsprocedure was de zogenaamde symptoom risico vragenlijst (SRQ), die ontwikkeld is in het Hoorn onderzoek om mensen met een hoog risico op type 2 diabetes op te sporen.⁸ De SRQ werd gevalideerd in een afzonderlijke steekproef binnen de populatie van Hoorn met de diagnostische criteria van diabetes van de Wereld Gezondheid Organisatie (WHO). De sensitiviteit, specificiteit en positieve en negatieve voorspellende waarden van een SRQ score van 6 zijn respectievelijk 66, 70, 13 en 97% (AMWS, niet gepubliceerde data). De SRQ bevat vragen over leeftijd, geslacht, BMI (body mass index), familie- geschiedenis van diabetes, gebruik van antihypertensiva, klachten als veelvuldige dorst, kortademigheid en claudicatie, en het gebruik van een fiets voor vervoer. De vragenlijst werd per post naar ieder persoon in de screeningspopulatie gestuurd. Deelnemers met een score van ≤ 6 werden beschouwd als laag risico voor diabetes en werden niet uitgenodigd voor verdere deelname. Voor personen met een SRQ score > 6 was de tweede stap van de screening een nuchter capillaire bloedglucosemeting. Bij iedereen met een nuchter bloedglucose $>5,5$ mmol/l werd op hetzelfde moment veneus bloed afgenomen, terwijl binnen twee weken een 75-g orale glucose tolerantie test (OGTT) werd gedaan. Personen met een nuchter bloedglucose van $>8,5$ mmol/l ondergingen twee plasma glucosemetingen binnen twee weken. De uit 1999 stammende diagnostische criteria voor diabetes van de WHO werden toegepast, namelijk nuchtere plasma glucose $\leq 7,0$ mmol/l bij twee afzonderlijke gelegenheden of een plasma glucose niveau $\leq 11,1$ mmol/l twee uur na glucose belasting.⁹ De totale respons op de uitnodiging voor screening was 87%. De SRQ werd berekend voor 7736 deelnemers, na de uitsluiting van 741 niet-deelnemers, 417 patiënten die reeds met diabetes bekend waren en 275 personen van wie de gegevens of de toestemmingsverklaring ontbraken. In totaal hadden 3301 deelnemers een SRQ score >6 . De respons getallen voor de capillaire bloedglucosemeting en OGTT waren respectievelijk 87% en 89%. De niet-deelnemers van de SRQ waren significant jonger en over het algemeen meer mannen. De niet-deelnemers van de OGTT waren ouder dan mensen die wel deelnamen. In totaal werden 217 tevoren niet bekende diabetespatiënten opgespoord met de gerichte screening.⁷

Diabetespatiënten nieuw gediagnostiseerd in huisartspraktijken

Alle diabetespatiënten, in de leeftijd van 50-75 jaar, die nieuw gediagnostiseerd waren in een huisartsenpraktijk van 1999 tot 2001 in Den Helder en Medemblik (gelegen ten noorden van de West- Friesland regio) werden uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek. Voor mensen zonder symptomen van hyperglycemie werden nuchter capillair bloedglucosemetingen van $\leq 6,1$ mmol/l of een nuchtere plasma glucose $\leq 7,0$ mmol/l tijdens twee afzonderlijke gelegenheden als criteria voor de diagnose van diabetes gesteld. Voor personen met symptomen van hyperglycemie was 1 nuchtere capillaire bloedglucosemeting van $\leq 6,1$ mmol/l of een nuchtere plasma glucose $\leq 7,0$ mmol/l voldoende voor de diagnose diabetes, volgens de richtlijnen van het Nederlands

Huisarts Genootschap.¹⁰ Deze diagnostische grens- waarden zijn in overeenstemming met de WHO criteria uit 1999. De huisartsen vonden 81 gevallen van nieuw gediagnostiseerde diabetes. Van deze waren 10 te jong om deel te nemen aan het huidige onderzoek (< 50 jaar). Uiteindelijk werden 71 nieuw gediagnostiseerde diabetespatiënten uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. Een controle op doorverwijzing van alle nieuw gediagnostiseerde diabetespatiënten was, vanwege de Nederlandse wetgeving op persoonsgegevens, niet mogelijk. Personen met een tijdens screening ontdekte type 2 diabetes (Screening Diabetes Mellitus-SDM) en alle diabetespatiënten die nieuw gediagnostiseerd waren in een huisartsenpraktijk (General Practice DM-GPDM) werden uitgenodigd om een uitgebreid medisch onderzoek te ondergaan, waaronder onderzoek naar microvasculaire complicaties. De screeningsprocedure, de diagnostische tests en lichamelijk onderzoek werden op een gestandaardiseerde wijze uitgevoerd door daartoe opgeleide promovendi en onderzoeksassistenten in het Diabetes Onderzoek Centrum te Hoorn. Alle deelnemers bevestigden schriftelijk hun toestemming. Het onderzoek werd goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie van het VU Medisch Centrum.

Metingen

De nuchtere capillaire bloedglucosemetingen werden verricht met een Hemocue bloedglucose analyser die op basis van de glucose-dehydrogenase methode werkt (Hemocue, Oisterwijk, Nederland). Plasma glucose concentraties werden bepaald met behulp van een glucose hexokinase methode (Roche, Mannheim, Duitsland). Het HbA1c gehalte werd bepaald door HPLC (Bio-Rad, Veenendaal, Nederland). Serum totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden werden gemeten met behulp van enzymatische technieken (Boehringer-Mannheim, Mannheim, Duitsland). De Friedewald formule werd gebruikt om de LDL-cholesterol te berekenen, alleen indien het triglyceriden niveau <4,5 mmol/l was. Informatie betreffende rookgewoonten, medicijngebruik en opleidingsniveau werd met behulp van een vragenlijst verkregen. Gewicht, lengte en heup- en tailleomvang werden gemeten met de patiënten blootsvoets en slechts licht gekleed. Overgewicht werd vastgesteld op BMI ≥ 25 kg/m².¹¹ De bloeddruk werd berekend als het gemiddelde van twee metingen welke uitgevoerd werden in zittende positie na 5 minuten rust, met gebruikmaking van een random-zero sphygmomanometer (Hawksley-Gelman, Lancing, Sussex, Engeland). Hypertensie werd gedefinieerd als een diastolische bloeddruk van ≥ 90 mmHg, een systolische bloeddruk van ≥ 140 mmHg, en/of gebruik van antihypertensiva.¹²

Microvasculaire complicaties

Fundusfotografie vond plaats om de aanwezigheid van diabetische retinopathie vast te stellen, na verwijding van beide pupillen met tropicamide en fenylefrine oogdruppels. Eén foto werd gecentreerd op de macula en de ander nasaal op de optische schijf. Er werd een 45° CR5 non-mydriatische retina camera (Canon, Tokyo, Japan) gebruikt, aangesloten aan een 3CCD kleuren videocamera (Sony, Tokyo, Japan). Retinopathie werd volgens het Wisconsin gradering systeem¹³ gescoord en gedefinieerd als een Wisconsin score $\geq 1,5$. De oogarts die de gradering van het onderzoek uitvoerde was niet op de hoogte van de opsporingsmethode van de diabetespatiënten. De sensibiliteit aan de voeten werd bepaald met behulp van Semmes-Weinstein monofilamenten. Het 5.07 (10-g) monofilament werd op 9 plaatsen op iedere voet geplaatst. Iedere plaats werd driemaal getest in willekeurige volgorde en twee of meer fouten per plaats werd beschouwd als een fout antwoord. Verlaagde voet sensibiliteit werd aanwezig beschouwd indien voor iedere voet één of meer foute antwoorden waren gegeven.^{14,15}

De albumine-creatinine ratio (ACR) werd berekend om de aanwezigheid van microalbuminurie vast te stellen. Urine albumine werd gemeten met nefelometrie (Array Protein System, Beckman, Galway, Ierland). Urine creatinine werd bepaald met behulp van een gemodificeerde Jaffé methode. Patiënten werden geclassificeerd als (micro)albuminurie-positief bij een ACR $>2,0$ mg/mmol.¹⁶ Bij 26 patiënten in de SDM groep en bij 5 in de GPDM groep waren de albumine

concentraties beneden de detectiegrens. Deze patiënten werden geacht geen microalbuminurie te hebben. De prevalentie van microalbuminurie werd tevens vastgesteld na uitsluiting van 28 SDM en 10 GPDM patiënten die een ACE remmer of een angiotensine-II-receptorblokker gebruikten.

Statistische analyses

De kenmerken van SDM en GPDM patiënten werden vergeleken met gebruikmaking van de Student t test voor continue variabelen, de chi-kwadraat test voor dichotome variabelen, en de Mann-Whitney U test voor variabelen die niet-normaal zijn verdeeld. Nuchter plasma glucose, HbA1c en triglyceriden zijn weergegeven als mediaan met hun interquartiele spreiding, vanwege hun scheve verdeling. Betrouwbaarheidsintervallen werden berekend met de Confidence Interval Analyses software, versie 2.0.¹⁷ Een P-waarde <0,05 werd als statistisch significant beschouwd, gebaseerd op tweezijdige toetsing. Voor alle analyses werd SPSS voor Windows versie 10.1 gebruikt.

Tabel 1: Kenmerken van diabetespatiënten opgespoord door middel van screening en in de huisartsenpraktijk.

	SDM	GPDM
n	195	60
Leeftijd (jaren)	63,4 ± 7,0	61,4 ± 7,0
Geslacht (M/V) (%M)	101/94 (51,8)	30/30 (50)
Symptomen bij diagnose (%)	-	76,0
Nuchtere plasma glucose (mmol/l)	7,9 (7,3 - 9,0)	9,0 (7,7 - 10,4)*
HbA1c (%)	6,3 (5,8 - 7,1)	8,3 (7,4 - 11,0)*
Cholesterol (mmol/l)	5,7 ± 1,1	5,5 ± 1,0
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,3 ± 0,4	1,1 ± 0,3*
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,57 ± 0,96	3,50 ± 0,96
Triglyceriden (mmol/l)	1,7 (1,2 - 2,4)	1,8 (1,4 - 2,3)
Lipid-verlagende medicatie (%)	20,0	16,7
BMI (kg/m ²)	29,8 ± 5,3	29,4 ± 5,8
Overgewicht (%)	88,7	74,6*
Taille heup ratio		
✓ Mannen	1,01 ± 0,06	1,00 ± 0,07
✓ Vrouwen	0,92 ± 0,08	0,92 ± 0,07
Huidige rokers (%)	15,4	31,7*
Systolische bloeddruk (mmHg)	141 ± 18	141 ± 22
Diastolische bloeddruk (mmHg)	86 ± 10	84 ± 12
Antihypertensiva (%)	45,1	36,7
Hypertensie (%)	75,4	58,3*

Gegevens zijn weergegeven als gemiddelde ± SD of mediaan (interkwartiel bereik). Overgewicht werd gedefinieerd als BMI ≥ 25 kg/m², hypertensie bij een diastolische bloeddruk ≥ 90 mm Hg en/of systolische bloeddruk ≥ 140mm Hg en/of gebruik van antihypertensiva. * P<0,05 versus SDM.

Resultaten

In totaal namen 195 van de 217 SDM patiënten deel aan de beoordeling op microvasculaire complicaties. De huisartsen identificeerden in totaal 71 nieuwe diabetespatiënten. Van hen zagen 8 af van deelname aan de studie en drie namen niet deel aan de beoordeling op microvasculaire complicaties. Uiteindelijk ondergingen in totaal 195 SDM en 60 GPDM patiënten een uitgebreid lichamelijk onderzoek. Niet- deelnemers aan het onderzoek waren overwegend ouder in beide groepen, maar dit verschil was niet statistisch significant. Geslacht en glucosegehalten waren niet verschillend tussen deelnemers en niet- deelnemers. In de SDM waren de gegevens van 184, 181

en 192 patiënten betreffende respectievelijk retinopathie, voetsensibiliteit en microalbuminurie volledig, maar de gegevens betreffende retinopathie waren bij slechts 54 patiënten compleet. Afwezigheid van foto's, slechte kwaliteit van de foto's en bestaande oogafwijkingen die fundusfotografie beletten, verklaarden de ontbrekende gegevens. Monofilament gegevens ontbraken bij 14 SDM patiënten. Er waren geen significante verschillen tussen patiënten met en zonder ontbrekende gegevens betreffende individuele microvasculaire complicaties (gegevens niet getoond). Er werd geen verschil waargenomen in opleidingsniveau tussen SDM en GPDM.

Tabel 1 toont de basiskennmerken van diabetespatiënten die door screening werden opgespoord en nieuw gediagnostiseerde patiënten in de huisartsenpraktijk. De GPDM werden gekenmerkt door significant hogere nuchtere plasma glucose en HbA1c waarden dan de SDM en GPDM hadden significant minder vaak overgewicht en hoge bloeddruk, terwijl zij vaker rookten. Tabel 2 toont de prevalentie van microvasculaire complicaties bij beide groepen. SDM hadden wat vaker retinopathie, maar dit verschil was niet statistisch significant. Achtergrond retinopathie (Wisconsin graad 1,5) was aanwezig bij 11 SDM. Er waren drie gevallen van een lichte non-proliferatieve retinopathie (Wisconsin graad 2,0 en 3,0) in de SDM groep en één patiënt met (pre)proliferatieve retinopathie (Wisconsin graad 4,0) in de GPDM groep. De prevalentie van verlaagde voetsensibiliteit was gelijk in beide groepen. In beide groepen, waren twee patiënten niet in staat de 10-g monofilament te voelen. Hoewel de ACR in GPDM significant hoger was, was de prevalentie van microalbuminurie niet statistisch hoger in deze groep. Macroalbuminurie (ACR>30 mg/mmol) was aanwezig in één van de SDM en in drie van de GPDM.

Tabel 2: Prevalentie van microvasculaire complicaties op het moment van diagnose bij diabetespatiënten opgespoord door middel van screening en in de huisartsenpraktijk.

	SDM	GPDM
Diabetische retinopathie (%)	7,6 (4,6 - 12,4)	1,9 (0,3 - 9,8)
Verlaagde voet sensibiliteit(%)	48,1 (40,9 - 55,3)	48,3 (36,2 - 60,7)
ACR*	0,61 (0,41 - 1,50)	0,99 (0,53 - 2,49) †
Microalbuminurie (%)*	17,2 (12,5 - 23,2)	26,7 (17,1 - 39,0)
Microalbuminurie (%)\$	14,5 (10,0 - 20,7)	26,0 (15,9 - 39,6)

Gegevens zijn weergegeven als % (95% CI) of mediaan (interkwartiel bereik). Retinopathie werd gedefinieerd als Wisconsin graad a 1,5, verlaagde voetsensibiliteit werd gedefinieerd als ≥ 1 foutief antwoord op het monofilament voor elke voet, en microalbuminurie werd gedefinieerd als een ACR > 2,0 mg/mmol.

*ACR en microalbuminurie, proefpersonen met ontbrekende monsters uitgesloten; †significant verschil met SDM; † microalbuminurie, proefpersonen met ontbrekende monsters en proefpersonen die ACE remmers gebruiken uitgesloten.

Conclusies

De prevalentie van microvasculaire complicaties was gelijk bij diabetespatiënten die door middel van een gerichte screening procedure opgespoord waren en bij nieuw gediagnostiseerde patiënten uit de huisartspraktijk. Deze overeenkomst werd waargenomen ondanks de duidelijke verschillen in glycemische parameters in beide groepen. Dit is het eerste vergelijkend onderzoek naar diabetische microvasculaire complicaties ten tijde van de diagnose bij deze groepen patiënten. Men zou bij screening verwachten dat deze patiënten snel na het echte begin van de ziekte worden opgespoord, dus vroeger in de ontwikkeling van hyperglycemie en met een lagere prevalentie van microvasculaire complicaties. Onze bevindingen waren echter niet geheel in overeenstemming met deze verwachtingen. De glucose en HbA1c waarden waren inderdaad lager in SDM, vergeleken met GPDM, wat een aanwijzing zou kunnen zijn dat SDM vroeger in de ontwikkeling van hyperglycemie opgespoord zou worden. In tegenstelling hiermee volgde de prevalentie van microvasculaire complicaties niet hetzelfde patroon. Aangetoond is dat microvasculaire complicaties niet alleen door glucose, maar ook door hypertensie en andere

bestanddelen van het metabool syndroom ^{18,19} beïnvloed worden. Dit kan de overeenkomst in prevalentie van microvasculaire complicaties bij de gerichte screening verklaren.

De screeningsvragenlijst bevat vragen over leeftijd, geslacht, BMI, familiegeschiedenis van diabetes, gebruik van antihypertensiva, veelvuldige dorst, kortademigheid, claudicatie en het gebruik van een fiets voor het vervoer. Hierdoor spoort de gerichte screeningsprocedure diabetespatiënten op met een hoge prevalentie van hypertensie, obesitas en lipidenafwijkingen ⁷, welke op hun beurt gedeeltelijk de relatief hoge prevalentie van microvasculaire complicaties in deze groep zouden kunnen verklaren.

Het verschil in diagnostische strategie tussen SDM en GPDM had geen invloed op de bevindingen op microvasculair gebied. In de door screening opgespoorde patiënten was de diagnose van diabetes gebaseerd op twee verhoogde nuchtere plasma glucose waarden of een verhoogde waarde 2 uur na orale glucose belasting. De GPDM daarentegen werden gediagnostiseerd op basis van alleen verhoogde nuchtere plasma glucose waarden. Aangevoerd werd echter dat de diagnostische glucosewaarden en de 2-uurs plasma glucosewaarden gelijkwaardig zijn voor de diagnose van diabetes en het verband met microvasculaire complicaties. ^{9,20,21} Het lijkt daarom onwaarschijnlijk dat het verschil in diagnose het (gebrek aan) verschil in microvasculaire complicaties tussen SDM en GPDM zou verklaren. Een foutieve classificatie van microvasculaire complicaties is ook onwaarschijnlijk, daar retinopathie, verlaagde voetsensibiliteit en microalbuminurie getest en gegradeerd werden op basis van veelgebruikte methoden die internationaal gevalideerd zijn. ^{13,14,16}

De betrekkelijk kleine steekproefomvang van de SDM en GPDM groepen en het kleine aantal patiënten met complicaties maken de steekproef beperkt representatief. De overeenkomst in de prevalentie van complicaties tussen SDM en GPDM zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan toeval door deze beperkingen. Indien de omvang van GPDM groter was geweest had het verschil in microalbuminurie statistisch significant kunnen worden. De inconsistente verschillen in prevalentie van retinopathie en gevoelsstoornissen in de voeten tussen de twee groepen zullen echter niet worden beïnvloed door een grotere omvang van de GPDM.

Het lijkt onwaarschijnlijk dat bias als gevolg van non-responders de geschatte prevalentie van microvasculaire complicaties heeft beïnvloed, omdat het leeftijdsverschil tussen deelnemers en niet-deelnemers niet significant verschillend was. SDM en GPDM patiënten verschilden niet in opleidingsniveau en het lijkt daarom onwaarschijnlijk dat een samenvallend verschil in ziektekennis onze resultaten heeft beïnvloed. Ziektekostendeckking heeft geen invloed op het onderzoek gehad, omdat iedereen in Nederland verzekerd is voor ziektekosten. Omdat wij niet konden controleren of alle nieuw gediagnostiseerde diabetespatiënten naar ons onderzoek werden doorgestuurd (vanwege privacy regelgeving), kunnen wij niet uitsluiten dat sommige nieuw gediagnostiseerde diabetespatiënten met min of meer ernstige microvasculaire complicaties niet aan ons onderzoek deelnamen.

Mensen met een betrekkelijk lichte vorm van een ziekte, met een langzamere progressie, zullen waarschijnlijk vroeger worden opgespoord door middel van een screening. Mensen met een progressievere vorm van een ziekte zullen waarschijnlijk symptomen ontwikkelen en door de huisarts gediagnostiseerd worden, onafhankelijk van screening. ^{3,22} Indien een lagere prevalentie van complicaties bij SDM wordt waargenomen zou dit het gevolg kunnen zijn van opsporing vroeg in de ontwikkeling van hyperglycemie, een minder progressieve vorm van hyperglycemie, of beide beelden (lengte-tijd bias). In het huidige onderzoek lijkt de hogere prevalentie van retinopathie en verlaagde voetsensibiliteit de aanwezigheid van lengte-tijd bias niet te ondersteunen.

Dit onderzoek doet verslag van een eenmalige screening. Daarom zijn deze resultaten niet generaliseerbaar voor diabetespatiënten die opgespoord zijn in een screening die met regelmatige tussenpozen wordt uitgevoerd. Verschillen tussen deze patiënten zijn afhankelijk van de lengte van het screeningsinterval, de voortschrijding van glucose-intolerantie en de voortschrijding van complicaties in de algemene populatie. Omdat de SRQ patiënten selecteert die een ernstig cardiovasculair risicoprofiel hebben, en omdat microvasculaire complicaties ook kunnen optreden als gevolg van cardiovasculaire risicofactoren (bijvoorbeeld hypertensie), is het mogelijk dat zelfs bij een regelmatige screening patiënten al microvasculaire complicaties vertonen.

Het uiteindelijke doel van de screening is de morbiditeit en mortaliteit door type 2 diabetes te verlagen. Ons onderzoek toont aan dat het gebruik van risicofactoren voor type 2 diabetes en cardiovasculaire risicofactoren in een screeningstest een efficiënte manier kan zijn om een groep ongediagnostiseerde diabetespatiënten te selecteren die hiervan aanzienlijk baat zouden hebben. Indien deze onderzoeksresultaten bevestigd zouden worden, zou preventieve diabeteszorg gericht moeten worden op vroege opsporing gebaseerd op cardiovasculaire risicofactoren en risicofactoren voor type 2 diabetes, in plaats van alleen op glucose screening.

Gerichte screening voor type 2 diabetes resulteert in de opsporing van tevoren onbekende diabetes- patiënten met een aanzienlijke prevalentie van microvasculaire complicaties.

Dankbetuiging

Dit onderzoek werd gefinancierd door ZorgOnderzoekNederland (voorheen het Preventie Fonds), grant no. 28-2911

Literatuur

1. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15:815-9.
2. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998;116:297-303.
3. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1563-80.
4. American Diabetes Association. Screening for diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl. 1):S20-3.
5. O'Connor PJ, Rush WA, Cherney LM, Pronk NP. Screening for diabetes mellitus in high-risk patients: cost, yield, and acceptability. *Eff Clin Pract* 2001;4:271-7.
6. Bullimore SP, Keyworth C. Finding diabetics: a method of screening in general practice. *Br J Gen Pract* 1997; 47:371-4.
7. Spijkerman AMW, Adriaanse MC, Dekker JM, et al. Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. *Diabetes Care* 2002;25:1784-9.
8. Ruige JB, de Neeling JN, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Performance of an NIDDM screening questionnaire based on symptoms and risk factors. *Diabetes Care* 1997;20:491-6.
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Org., 1999
10. Rutten GEHM, Verhoeven S, Heine RJ, et al. NHG Standaard Diabetes Mellitus Type 2 (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:67-84.
11. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of the WHO Expert Committee. Geneva, World Health Org., 1995 (Tech. Rep. Ser., no. 854)
12. 1999 World Health Organisation-International Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
13. Klein R, Klein BE, Magli YL, et al. An alternative method of grading diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93:1183-7.
14. Holewski JJ, Stess RM, Graf PM, Grunfeld C. Aesthesiometry: quantification of cutaneous pressure sensation in diabetic peripheral neuropathy. *J Rehabil Res Dev* 1988;25:1-10.
15. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG. Lower-extremity amputation in diabetes: the independent effects of peripheral vascular disease, sensory neuropathy, and foot ulcers. *Diabetes Care* 1999;22:1029-35.
16. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1998;41: 694-700.
17. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistics With Confidence*. 2nd ed. London, BMJ Books, 2000
18. 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.
19. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44:1148-54.
20. McCance DR, Hanson RL, Charles MA, et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994;308:1323-8.
21. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 ~ World Health Organisation criteria for diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1113-8.
22. Morrison AJ. Screening. In *Modern Epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, Eds. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p. 499-518

Afkortingen:

ACR	= albumine-creatinine ratio;
FPG	= nuchtere plasma glucose;
OGTT	= orale glucose tolerantie test;
BMI	= body mass index / Quetelet index;
SRQ	= symptoom risico questionnaire) symptomen risico vragenlijst;
WHO	= World Health Organization;
SDM	= Screening Diabetes Mellitus;
GPDM	= General Practice Diabetes Mellitus.