Screening op type 2 diabetes

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : aanbieding advies 'Screening op diabetes'
Uw kenmerk : POG/ZP 2.363.855
Ons kenmerk : U-1066/PB/RA/734-E
Bijlagen : 1
Datum : 13 september 2004

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u een advies aan over screening op type 2 diabetes mellitus. Op 3 april 2003 vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport of landelijk screenen op deze veel voorkomende ziekte overwogen moet worden. Een door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad brengt daarover nu advies uit, na raadpleging van de Beraadsgroep Geneeskunde.

Het invoeren van screening van de algemene bevolking acht de commissie op dit moment niet aangewezen. De effectiviteit daarvan is namelijk niet aangetoond. De gezondheidswinst zou echter groot kunnen zijn. Daarom adviseert de commissie de effectiviteit en kosteneffectiviteit van screening te laten onderzoeken. De commissie geeft aanbevelingen voor de opzet daarvan.

In het onderzoek zou in het bijzonder gekeken moeten worden naar de kosteneffectiviteit van screening van mensen met overgewicht en obesitas. Die vorm van screening zou namelijk een aantrekkelijke optie kunnen zijn, met veel mogelijke gezondheidswinst, niet alleen in het opsporen van diabetes, maar ook in het signaleren van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Overgewicht is immers een risicofactor voor diabetes en beide zijn weer risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Mensen met overgewicht en diabetes hebben namelijk vaak ook nog hoge bloeddruk en een ongunstige samenstelling van circulerende vetten.Tegen geringere kosten dan bij algemene screening is naar verwachting dan ook juist bij de groep met overgewicht en obesitas potentieel veel gezondheidswinst te behalen. Ik onderschrijf de aanbeveling om het onderzoek naar de effectiviteit van screening hierop toe te spitsen.

Met de meeste hoogachting,

Prof. dr M de Visser,
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 67 34
E-mail: petra.beemsterboer@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Screening op type 2 diabetes

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/16, Den Haag, 13 september 2004

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid' (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. *Screening op type 2 diabetes*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/16.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. *Screening for type 2 diabetes*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/16.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-534-4

Inhoud

Samenvatting *9*

Executive summary *13*

1 Inleiding *17*
1.1 Adviesaanvraag *17*
1.2 Werkwijze van de commissie *18*
1.3 Opzet van dit advies *18*

2 Vóórkomen, risicofactoren, beloop, diagnose en behandeling *19*
2.1 Incidentie en prevalentie *19*
2.2 Risicofactoren *20*
2.3 Natuurlijk beloop *21*
2.4 Diagnose *22*
2.5 Behandeling *23*

3 Primaire en tertiaire preventie van diabetes *25*
3.1 Typen preventie *25*
3.2 Primaire preventie *26*
3.3 Tertiaire preventie 27
3.4 Conclusie *28*

4 Effectiviteit van screening *29*
4.1 Vormen van screening *29*
4.2 Gezondheidswinst als maatstaf voor effectiviteit *30*
4.3 Gezondheidswinst door behandelen *31*
4.4 Gezondheidswinst door screening *34*
4.5 Ongunstige effecten *36*
4.6 Conclusie *37*

5 Kosteneffectiviteit van screening *39*
5.1 Besparingen en kosten *39*
5.2 Invloed op de kwaliteit van leven *41*

6 Doelgroepen en screeningstests *43*
6.1 Doelgroepen *43*
6.2 Conclusie doelgroepen *47*
6.3 Tests voor de vroege opsporing *47*
6.4 Tests voor de vroege opsporing van een voorstadium van diabetes *51*
6.5 Conclusie screeningstests *52*
6.6 Screeningstests in relatie tot risicogroepen *52*

7 Conclusies en aanbevelingen *53*
7.1 Nog geen algemene screening *53*
7.2 Advies voor wetenschappelijk onderzoek naar screening *54*
7.3 Evaluatie van het onderzoek *55*

Literatuur *57*

Bijlagen *65*
A De adviesaanvraag *67*
B De commissie *69*
C Deelnemers hoorzitting en schriftelijke consultatie *71*
D Handreiking voor een onderzoeksopzet *73*

Samenvatting

Adviesvraag

Type 2 diabetes is een ernstige ziekte, die veel voorkomt en goed behandelbaar is. Is het aan te bevelen om diabetes vroeg op te sporen door een algemeen screeningsprogramma op te zetten? Die vraag stelde de staatssecretaris van VWS aan de Gezondheidsraad. Een daartoe ingestelde commissie heeft zich gebogen over de effectiviteit van screening op type 2 diabetes als middel om complicaties en sterfte terug te dringen. In deze samenvatting wordt overal waar gesproken wordt van diabetes, type 2 diabetes bedoeld.

Aantal diabetespatiënten

Het aantal mensen met diabetes is de afgelopen jaren sterk gestegen. Oorzaken zijn onder andere overgewicht en vergrijzing. In 2002 waren in Nederland ongeveer 408.000 mensen met diabetes bij de huisarts bekend. Bij een aantal groepen komt diabetes meer voor dan in de algemene populatie. Dit geldt bijvoorbeeld voor bepaalde etnische groepen, zoals Hindoestanen, Turken en Marokkanen, mensen met overgewicht en mensen met diabetes in de familie. De toename in het aantal geregistreerde gevallen van diabetes heeft echter ook te maken met een grotere alertheid bij, onder anderen, huisartsen. Daardoor wordt eerder onderkend dat iemand diabetes heeft, of een voorstadium van de ziekte waarbij al sprake is van een verhoogd bloedglucosegehalte.

Desondanks is er nog steeds een groot aantal mensen met diabetes dat nog niet is gediagnosticeerd en behandeld. De ziekte kan namelijk lange tijd voorkomen zonder dat

er duidelijke symptomen zijn. Verhoogde glucosewaarden zijn doorgaans naar schatting tien jaar aanwezig voordat de diagnose diabetes wordt gesteld. Onderzoek in de jaren negentig suggereerde dat voor ieder bekend geval ook een ongediagnosticeerd geval zou voorkomen. Precieze getallen voor dit moment ontbreken.

Complicaties bij diabetes

Diabetes is een ernstige ziekte, die in veel gevallen gepaard gaat met een of meer complicaties. Schade aan de kleine bloedvaten leidt tot complicaties aan ogen, nieren en perifere zenuwen (microvasculaire complicaties). Deze complicaties zijn het gevolg van een verhoogd bloedglucosegehalte. Hoe langer iemands bloedglucose verhoogd is, hoe groter ook het risico dat bepaalde complicaties zullen optreden. Ook de grote bloedvaten van bijvoorbeeld het hart en de hersenen kunnen worden aangetast, wat kan resulteren in bijvoorbeeld een hartaanval, hersenbloeding of beroerte (macrovasculaire complicaties).

Behandeling

Door verschillende typen behandeling kunnen de bloedglucosewaarden bij diabetes echter redelijk goed teruggebracht worden. Complicaties door schade aan de kleine bloedvaten kunnen gedeeltelijk voorkomen worden. Ook een deel van de macrovasculaire complicaties kan voorkomen worden door behandeling van hoge bloedglucosewaarden, maar vooral door gelijktijdige behandeling van hoge bloeddruk en van een ongunstige vetverdeling in het bloed.

Effectiviteit van screening

Er bestaat geen onderzoek naar het nut van algemene screening op diabetes bij het terugdringen van complicaties en sterfte als gevolg van deze ziekte. Het is op basis van onderzoek naar behandeling vroeg in het ziekteproces echter wel aannemelijk dat met algemene screening op diabetes gezondheidswinst te behalen valt.

Zo blijkt uit onderzoek dat strenge controle van het bloedglucosegehalte vroeg in het ziekteproces tot een vermindering van complicaties leidt. Er bleek geen drempelwaarde te zijn waaronder deze vermindering niet meer zichtbaar was. Bij mensen met een voorstadium van diabetes, waarin het bloedglucosegehalte wel verhoogd is, maar bij wie nog niet gesproken kan worden van diabetes, bleek het mogelijk het ontstaan van diabetes uit te stellen.

Wat betekent dit voor de effectiviteit van screening? Screening op diabetes leidt tot ingrijpen in het ziekteproces ergens tussen het voorstadium van diabetes en vroege diabetes in. De grootste gezondheidswinst is in die periode te behalen door het voorkomen

van macrovasculaire complicaties. De mogelijke gezondheidswinst door de preventie van problemen met ogen, nieren en zenuwen (microvasculaire complicaties) is vermoedelijk veel kleiner.

Vanwaar dat verschil? Macrovasculaire complicaties veroorzaken ten eerste veel meer sterfte bij mensen met diabetes dan microvasculaire complicaties. Daarnaast lijkt er voor macrovasculaire complicaties een effectievere behandeling mogelijk, die bij mensen met diabetes effectief kan worden toegepast. Niet alleen komen bij hen vaak risicofactoren voor hart- en vaatziekten voor, zoals hoge bloeddruk en een ongunstige vetverdeling in het bloed, de diagnose diabetes zet artsen ook op het spoor van deze risicofactoren en vormt dan de aanleiding tot interventies.

Op grond van deze bevindingen is het theoretisch mogelijk dat screening van algemene populatie tot gezondheidswinst leidt. Hoe groot die winst zou zijn is echter niet met zekerheid vast te stellen, omdat er geen vergelijkend onderzoek met deze vraagstelling is uitgevoerd. Een andere mogelijkheid voor screening is om bepaalde risicogroepen te selecteren. Hoe effectief zou dat zijn om complicaties te voorkomen? Mensen met overgewicht en obesitas hebben vaak een clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Naast een sterk verhoogde kans op diabetes hebben zij vaker dan gemiddeld hoge bloeddruk en een ongunstige vetverdeling in het bloed.

Vanwege deze clustering vindt de commissie screening van mensen met overgewicht en obesitas een aantrekkelijke optie, omdat juist bij hen potentieel veel gezondheidswinst te behalen is. Deze winst kan worden bereikt wanneer naast de diabetes ook de risicofactoren voor hart- en vaatziekten worden behandeld. Vanzelfsprekend dienen leefstijladviezen over bewegen, gezond eten en stoppen met roken deel uit te maken van de behandeling. Maar ook voor screening van deze hoogrisicogroep geldt dat op dit moment niet wetenschappelijk is vastgesteld of daarmee daadwerkelijk gezondheidswinst kan worden behaald en hoe groot die winst eventueel zou zijn.

Conclusie

De commissie acht algemene screening op diabetes op dit moment niet aangewezen. Daarvoor is nog te weinig bekend over de effectiviteit van screening voor het verminderen van gezondheidsschade en sterfte. Gerandomiseerd onderzoek, waarin het lot bepaalt wie tot de screenings- dan wel de controlegroep behoren, is niet uitgevoerd. Het ontbreken van dit soort onderzoek maakt dat er op dit moment onvoldoende argumenten zijn om screening op grote schaal in te voeren. Bovendien leidt screening tot hoge kosten en altijd tot enige mate van ongemak voor de deelnemers. Potentieel is er echter aanzienlijke gezondheidswinst mogelijk.

De commissie meent dat er spoedig een gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van screening moet worden uitgevoerd. Wanneer onderzoek naar vroege opspo-

ring van diabetes wordt toegespitst op een hoogrisicogroep zijn de kosten lager, terwijl relatief grote gezondheidswinst mogelijk is. Bij mensen met overgewicht en obesitas komen vaak verschillende gezondheidsrisico's tezamen voor, waarvan onbehandelde diabetes er een is. Het ligt dan ook voor de hand om als eerste aan screenen van deze groep te denken, en die mogelijkheid nader te onderzoeken. Dit onderzoek is relatief gemakkelijk uitvoerbaar via de eerstelijns gezondheidszorg of de GGD. De eerste stap is dat mensen met overgewicht die deelnemen aan het screeningsonderzoek zelf hun buikomvang opmeten. Is de buikomvang te hoog, dan wordt via een laboratorium vervolgens de bloedglucosewaarde bepaald. Mensen met diabetes en mensen met een voorstadium van diabetes worden daarna door de huisarts begeleid en behandeld. Daarbij zijn ook een gezondere leefstijl, het verminderen van hoge bloeddruk en het verbeteren van de vetverdeling in het bloed belangrijke doelen.

Een andere optie voor onderzoek is om bij alle mensen met een hoge buikomvang meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten te bepalen, waarvan diabetes er dan maar één is. Dit vanwege de clustering van deze risicofactoren bij mensen met overgewicht en de potentiële gezondheidswinst die door behandeling valt te behalen. Naast bepaling van het bloedglucosegehalte zouden dan ook de bloeddruk en de vetverdeling in het bloed bepaald moeten worden. De behandeling zou ook hier bestaan uit het bevorderen van een gezonde leefstijl en het verlagen van het bloedglucosegehalte, de bloeddruk en het verbeteren van de vetverdeling in het bloed. De commissie, zich realiserend dat dit onderzoek verder reikt dan de adviesvraag van de Staatssecretaris, verwacht dat met deze aanpak nog meer gezondheidswinst te behalen zou zijn. Ook de effectiviteit van deze optie, die meer gericht is op de preventie van hart- en vaatziekten dan diabetes, zou nader onderzocht kunnen worden.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. *Screening for type 2 diabetes*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2004; publication no. 2004/16.

Request for advice

Type 2 diabetes is a serious disease which is widespread and can be effectively treated. Is it advisable to detect diabetes at an early stage by setting up a general screening programme? This question was put to the Health Council by the State Secretary of Health, Welfare and Sports. A Committee set up for this purpose has studied the effectiveness of screening for type 2 diabetes as a means of reducing complications and mortality. All mentions of diabetes in this summary refer to type 2 diabetes.

Incidence of diabetes

The number of people with diabetes has risen sharply in recent years. Major causes are the problems of overweight and the ageing population. In 2002 around 408,000 people with diabetes were known to general practitioners in the Netherlands. In a number of groups, diabetes is more prevalent than in the population as a whole. This applies, for example, in the case of certain ethnic groups (such as Hindustanis, Turks and Moroccans), overweight people and people with diabetes in the family. However, the increase in the number of registered cases of diabetes also stems from greater vigilance on the part of doctors especially general practitioners, who consequently recognise earlier that someone has diabetes or pre-diabetes (where blood glucose levels are already elevated).

There is, nevertheless, a large number of people with diabetes that has not yet been diagnosed and treated. The disease can, in fact, exist for a long time in the absence of any obvious symptoms. Elevated glucose levels are usually considered to be present for 10 years before the diagnosis of diabetes is made. Research in the 1990s suggested that for every known case there was another undiagnosed case. There are, however, no precise figures for the present.

Complications in diabetes

Diabetes is a serious disease which in many cases is accompanied by one or more complications. Damage to the small blood vessels leads to complications involving the eyes, kidneys and peripheral nerves (microvascular complications). These complications are the result of elevated blood glucose levels. The longer someone's blood glucose levels are elevated, the greater the risk that certain complications will occur. The large blood vessels (of the heart and brain, for example) can also be affected, which can result in a heart attack, brain haemorrhage or stroke (macrovascular complications).

Treatment

Blood glucose levels in diabetes patients can, however, be restored fairly effectively through various types of treatment. Complications caused by damage to the small blood vessels can, to some extent, be prevented. Some of the macrovascular complications, too, can be prevented by treating high blood glucose levels, but above all by treating high blood pressure (hypertension) and blood lipid abnormalities simultaneously.

Effectiveness of screening

No research exists into the usefulness of general screening for diabetes in reducing complications and mortality as a result of this disease. Based on research into treatment early in the disease process, however, it appears that general screening for diabetes may well produce health benefits.

Research does show, for example, that strict monitoring of blood glucose levels early in the disease process leads to a reduction in complications. No threshold value was found below which this reduction was no longer visible. In people with pre-diabetes – who, although they may display elevated blood glucose levels, cannot yet be said to have diabetes – it proved possible to postpone the onset of diabetes.

What does this tell us about the effectiveness of screening? Screening for diabetes leads to intervention in the disease process somewhere between pre-diabetes and early-

stage diabetes. The greatest health benefit is to be derived in that period by preventing macrovascular complications. The possible health benefit to be gained by preventing problems with eyes, kidneys and nerves (microvascular complications) is probably much smaller.

How can that difference be explained? In the first place, macrovascular complications cause much higher mortality in people with diabetes than microvascular complications. Furthermore, there would appear to be a more effective treatment for macrovascular complications than for microvascular complications. This treatment is also effective for people with diabetes. Not only do these individuals frequently display risk factors for cardiovascular disease (e.g. hypertension and blood lipid abnormalities), but the diagnosis of diabetes also alerts doctors to these risk factors and will then form the basis for intervention.

Based on these findings, it is theoretically possible that general population screening may bring a health benefit. The extent of that benefit cannot be quantified with any certainty, however, since no comparative research has been performed with this objective in mind. A further possibility for screening is to select certain risk groups. How effective would this approach be in preventing complications? People with overweight and obesity often have a cluster of risk factors for cardiovascular disease. Besides having a markedly increased risk for diabetes, they tend, on average, to have hypertension and blood lipid abnormalities.

In view of this clustering, the Committee finds screening of people with overweight and obesity an attractive option, since they, of all people, potentially stand to derive a clear health benefit. This benefit can be realised by treating not only the diabetes itself but also the risk factors for cardiovascular disease. It goes without saying that lifestyle advice concerning exercise, healthy eating and stopping smoking should form part of the treatment. But even in the case of this high-risk group it has not, as yet, been scientifically established whether screening can, in fact, produce a health benefit and if so, how great that benefit might be.

Conclusion

The Committee does not believe it would be indicated to introduce general screening without first demonstrating its effectiveness. Furthermore, screening involves high costs and, invariably, some degree of inconvenience for the participants. Potentially, however, there is a considerable health benefit to be derived.

The Committee feels that comparative research needs to be soon conducted into the effectiveness of screening. If research into early detection of diabetes is focused on a high-risk group then the costs will be lower, whereas there is a relatively clear potential health benefit. People with overweight and obesity are frequently subject to various con-

current health risks, one of which is untreated diabetes. It is therefore logical to contemplate screening this group first and to give closer consideration to that possibility. This research is relatively easy to carry out via the primary healthcare sector or the municipal health authorities. The first step is for overweight people who take part in the screening study to measure their own waistlines. If the waist measurement is too high, the blood glucose level will be determined via a laboratory. People with diabetes and people with pre-diabetes are then supervised and treated by the general practitioner. Adopting a more healthy lifestyle, reducing hypertension and improving the blood lipid profile will also be important goals in this process.

A further research option is to define a number of risk factors for cardiovascular disease for all people with high waist measurements, in which case diabetes would be just one of those factors. This is on account of the clustering of these risk factors in overweight people and the potential health benefit to be derived from treatment. Besides determining the blood glucose levels, it would then also be necessary to measure the blood pressure and lipid profile. Here too, the treatment would entail promoting a healthy lifestyle, lowering blood glucose levels and blood pressure, and improving the blood lipid profile. The Committee, realising that this research extends the request for advice by the State Secretary, anticipates that an even greater health benefit might be achieved using this approach. It might also be possible to undertake a closer investigation of the effectiveness of this option, which is geared more to preventing cardiovascular disease than diabetes.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Adviesaanvraag

Op 3 april 2003 vroeg de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad advies over screening op diabetes. Centraal daarbij staat de vraag of screening op type 2 diabetes zinvol en kosteneffectief is en zo ja, op welke manier deze screening uitgevoerd zou moeten worden. Waar in dit advies wordt gesproken over diabetes wordt steeds type 2 diabetes bedoeld, omdat de adviesaanvraag zich daarop richt. Onder type 2 diabetes wordt diabetes verstaan die het gevolg is van stoornissen in de afscheiding van insuline en het niet optimaal benutten van de aanwezige insuline door weefsels (insulineresistentie). In bijlage A is de volledige tekst van de adviesaanvraag te vinden.

De aanleiding voor deze adviesaanvraag was tweeledig. Ten eerste was er een motie van het kamerlid Buijs, waarin verzocht werd om een plan van aanpak voor diabeteszorg. Vroege opsporing zou daar deel van uit moeten maken. De motie was ingediend omdat het aantal mensen met diabetes de laatste jaren sterk stijgt en er daarnaast waarschijnlijk veel mensen zijn die de ziekte al hebben, maar zonder dat zij dit weten.

Daarnaast blijkt uit het recente rapport van het RIVM met als titel ‘Gezondheid op koers? Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002’ dat diabetes een van de ziekten is die gepaard gaat met een hoge ziektelast, hoge ziektekosten en hoge maatschappelijke kosten, en dat de prevalentie van deze aandoening sterk stijgt. Dit wordt ondersteund door het advies ‘Volksgezondheid en zorg’ van de Raad voor de Volksgezondheid en

Zorg. Diabetes is dan ook een van de ziekten waarvoor het kabinet wil investeren in preventie. Een mogelijkheid hiervoor zou zijn om mensen met diabetes vroeg op te sporen.

1.2 Werkwijze van de commissie

Op 29 april 2003 heeft de vice-voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr M de Visser, de Commissie Screening op Diabetes geïnstalleerd, met als opdracht een antwoord te geven op de adviesvraag. De samenstelling van de commissie staat in bijlage B. De commissie heeft de wetenschappelijke literatuur in kaart gebracht en beoordeeld. Ter ondersteuning van de discussie zijn deskundigen en belanghebbenden gehoord in een bijeenkomst op 22 oktober 2003. Enkele deskundigen zijn alleen schriftelijk geconsulteerd. Een volledig overzicht van alle betrokkenen is te vinden in bijlage C.

1.3 Opzet van dit advies

Hoofdstuk 2 geeft een beschrijving van het vóórkomen van diabetes, het beloop, de diagnose en behandeling. In hoofdstuk 3 komen verschillende vormen van preventie van diabetes kort aan de orde. Daarna richt de commissie zich op de vorm van preventie die hier centraal staat: screening. Hoofdstuk 4 bevat een overzicht van de wetenschappelijke kennis over de effectiviteit van screening op diabetes. In hoofdstuk 5 worden de kosteneffectiviteit en gevolgen voor de kwaliteit van leven in kaart gebracht, terwijl de commissie in hoofdstuk 6 oordeelt over de mogelijkheid van screenen bij bepaalde doelgroepen en het gebruik van verschillende tests voor screenen. Hoofdstuk 7 besluit met conclusies en aanbevelingen.

Hoofdstuk **2**

Vóórkomen, risicofactoren, beloop, diagnose en behandeling

In dit hoofdstuk wordt geïnventariseerd hoeveel mensen op dit moment diabetes hebben en welke risicofactoren een rol spelen bij het ontstaan van de ziekte. Daarnaast beschrijft de commissie het natuurlijke verloop, de manier waarop de diagnose diabetes gesteld kan worden en de behandeling die mensen met diabetes vervolgens meestal krijgen.

2.1 Incidentie en prevalentie

Er worden geen landelijke statistieken bijgehouden van het aantal nieuwe gevallen (incidentie) van type 2 diabetes. Wel is via huisartsenregistraties een schatting te maken van het totale aantal nieuwe patiënten met diabetes, dus zowel voor type 1 als 2. Deze incidentie wordt voor het jaar 2000 geschat op 27.900 mannen en 30.200 vrouwen. Het totale aantal diabetespatiënten dat bij de huisarts bekend is (de prevalentie) wordt nu geschat op 475.000.[1] Van deze patiënten heeft 85 procent type 2 diabetes.[1] Sinds de jaren ‘70 is er een toename van het aantal personen met diabetes. Deze toename was sterker vanaf het einde van de jaren ‘90.[1]

Hoe hoog de prevalentie- en incidentiecijfers zijn die naar voren komen uit de huisartsenregistraties hangt uiteraard samen met de alertheid van de huisartsen. Een actieve huisarts die bij personen met een verhoogd risico of personen met vage klachten relatief snel een bloedglucosewaarde bepaalt, zal meer patiënten ontdekken en registreren. Veel huisartsen zijn de laatste jaren alerter geworden op de mogelijkheid van diabetes. Maar ook patiënten zelf denken eerder dat er sprake kan zijn van diabetes. De NHG-standaard

voor de diagnose van diabetes en de campagnes van de patiëntenvereniging en de Nederlandse Diabetes Federatie hebben hier waarschijnlijk aan bijgedragen.[2]

Toch zijn er nog steeds veel mensen met diabetes die niet weten dat zij aan deze ziekte lijden. In epidemiologisch onderzoek uit Hoorn (Hoorn-studie) en in andere epidemiologische cohorten werd gevonden dat voor iedere diabetespatiënt er ook een persoon was die diabetes had en daar niet van op de hoogte was.[3,4] Dit onderzoek is midden jaren negentig uitgevoerd. Gezien de toegenomen alertheid voor diabetes, is het niet waarschijnlijk dat het aantal mensen dat niet op de hoogte is van hun diabetes jarenlang zo hoog zal blijven. Alleen nieuw onderzoek kan aantonen hoe de verhouding tussen bekende en onbekende gevallen van diabetes op dit moment ligt. Een onderzoek dat momenteel in de regio Nijmegen loopt zal daar voor Nederland in de toekomst informatie over kunnen geven.

Uit buitenlands onderzoek komt naar voren dat type 2 diabetes onder jongeren steeds meer voorkomt.[1] Voor Nederland is de situatie onduidelijk, doordat goede gegevens hierover ontbreken. Wel is duidelijk dat overgewicht en obesitas, belangrijke risicofactoren voor het krijgen van diabetes, steeds meer toenemen onder jongeren in Nederland.[1] Wanneer diabetes zo jong ontstaat, leidt dat vaak al in de vroege volwassenheid tot micro- en macrovasculaire complicaties. Het vervolg van dit advies richt zich niet op jongeren.

2.2 Risicofactoren

De belangrijkste factoren die de kans verhogen om diabetes te krijgen zijn: overgewicht en obesitas, diabetes in de familie, leeftijd en etnische afkomst. Deze factoren verhogen de kans ongeveer twee tot vier maal.[1,5-9] Daarnaast zijn er mensen die een voorstadium van diabetes hebben. Van deze mensen krijgt ongeveer 30 procent binnen vijf jaar diabetes.[10]

Veroudering is een belangrijke risicofactor. Op oudere leeftijd komt het vaker voor dat de lichaamscellen minder gevoelig worden voor insuline; de zogenoemde insulineresistentie. Deze afname in gevoeligheid wordt veroorzaakt door een toename van de hoeveelheid vetweefsel, door een andere vetverdeling (meer buikvet) en door afname van lichamelijke activiteit. Dit kan in principe gecompenseerd worden door een hogere productie van insuline door de alvleesklier. Als die compensatie echter niet meer voldoende is, stijgt de glucosewaarde in het bloed.

Behalve insulineresistentie kan ook een verminderde productie van insuline tot problemen leiden. Met het stijgen van de leeftijd zijn de β-cellen in de alvleesklier namelijk minder goed in staat om insuline te maken. De afscheiding van insuline daalt, wat ook weer resulteert in hogere glucosewaarden. De afname van de productie door β-cellen heeft verscheidene oorzaken, zoals daling van het aantal β-cellen, uitputting van de

β-cellen door stijgende insulineproductie bij insulineresistentie of vermindering van de β-cel gevoeligheid door glucosevergiftiging.[11] Bij type 2 diabetes spelen bijna altijd zowel insulineresistentie als een verminderde insulineproductie een rol. Hoe sterk de ene of de andere factor het ziekteproces beïnvloedt zal uiteraard per persoon verschillen.

Tenslotte leidt veroudering tot een stijging van de bloeddruk en een ongunstige vetverdeling in het bloed. Deze natuurlijke verouderingsprocessen verklaren goed waarom diabetes en hart- en vaatziekten op oudere leeftijd zoveel voorkomen.

2.3 Natuurlijk beloop

Diabetes is een veel voorkomende en ernstige ziekte, die in veel gevallen gepaard gaat met een of meer complicaties. Microvasculaire complicaties treden op ten gevolge van schade aan de kleine bloedvaten in ogen, nieren en bij de zenuwen. Bij macrovasculaire complicaties worden juist de grote bloedvaten van het hart en de hersenen aangetast, wat kan resulteren in een hartaanval, beroerte of hersenbloeding.

Mensen met diabetes hebben een grotere kans dan de algemene populatie om te sterven aan hart- en vaatziekten. Voor mannen is deze kans twee keer groter en voor vrouwen ongeveer vier keer.[12] De sterfte aan hart- en vaatziekten in de algemene populatie maakt 35 procent uit van de totale sterfte.[13] Voor mensen met diabetes ligt dat op ongeveer 60 tot 70 procent. Daarom zou door vroege opsporing van mensen met diabetes op het gebied van hart- en vaatziekten mogelijk veel winst te behalen zijn. Voorwaarde hiervoor is naast behandeling van hyperglycemie de behandeling van de risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals overgewicht, hoge bloeddruk en hoge cholesterolspiegels.

Een van de meest voorkomende complicaties van diabetes is de aantasting van het netvlies van de ogen, retinopathie genoemd. Retinopathie komt bij 20 tot 60 procent van de patiënten voor en is vooral afhankelijk van de ziekteduur.[14,15] Kleine bloedvaten in het netvlies gaan bloeden of lekken eiwit, wat nadelig kan zijn voor het gezichtsvermogen (in dit geval scherp zien). In een latere fase gaan bloedvaatjes verstoppen en vormen zich nieuwe vaten van slechtere kwaliteit. Deze kunnen gaan bloeden en zelfs plotselinge blindheid veroorzaken.

Er is behandeling van retinopathie met laserstraling mogelijk, waardoor de kans op bloedingen sterk afneemt. Hierdoor is blindheid bijna altijd te voorkomen. Resultaten van screeningsprogramma's bij mensen met diabetes gericht op het opsporen van retinopathie die behandeling vergt, laten een sterke afname van blindheid zien.[16,17] Een nadelig effect van deze behandeling is dat een deel van het netvlies onherstelbaar beschadigd wordt, met als mogelijk gevolg een verminderd gezichtsveld. Andere complicaties van de ogen die kunnen voorkomen zijn maculopathie en staar.

Tien tot 30 procent van de patiënten met type 2 diabetes ontwikkelt een aandoening aan de nieren, die uiteindelijk resulteert in een verminderde filtratiewerking.[18] Als afvalstoffen zich teveel ophopen is dialyse of niertransplantatie nodig. Bij dialyse wordt het bloed van de patiënt uren gezuiverd door een kunstnier of via het buikvlies van de patiënt.

Neuropathie is een complicatie die kan optreden bij langer bestaande diabetes. Het optreden van neuropathie is afhankelijk van de duur van de diabetes en de mate waarin de bloedglucosewaarde sinds de diagnose onder controle is. In eerste instantie zijn vooral de gevoelszenuwen in de benen aangedaan. In een later stadium kunnen ook andere zenuwen aangetast worden, bijvoorbeeld de motorische zenuwen die prikkels geleiden van het ruggenmerg naar de spieren. Deze diverse stoornissen in de zenuwfunctie kunnen klachten veroorzaken zoals tintelingen, pijn en spierkrachtverlies. Ook de autonome zenuwen die bijvoorbeeld de bloeddruk, de maagfunctie en blaas- en darmfunctie reguleren kunnen aangetast raken. Uiteindelijk ontwikkelt 70 procent van alle mensen met type 2 diabetes enige vorm van neuropathie.[19]

Als de ernst van de neuropathie toeneemt, neemt ook de kans toe dat ongemerkt beschadiging van de voeten optreedt. In dit stadium is namelijk ook de doorbloeding van de voet vaak verminderd. Dit leidt tot voetzweren die moeilijk genezen en het bot kunnen aantasten. Een amputatie van de voet of een deel daarvan kan dan nodig worden. Nijmeegs onderzoek toonde aan dat in een huisartsenpopulatie ieder jaar gemiddeld 2,1 procent van de patiënten met type 2 diabetes een zweer aan de voet ontwikkelt en 0,6 procent een amputatie ondergaat.[20] Deze getallen, die de incidentie betreffen, liggen aanzienlijk hoger dan in eerder gepubliceerd Nederlands onderzoek. Daarin werd een prevalentie gerapporteerd van 1,8 procent voor voetzweren.[21,22]

In 2001 overleden in Nederland volgens de CBS doodsoorzakenstatistiek 1.770 mannen en 2.513 vrouwen ten gevolge van diabetes (respectievelijk 22,3 en 31,0 per 100.000). Deze cijfers geven wel een indruk van de sterfte aan diabetes, maar zijn niet erg betrouwbaar. De hoogte van de cijfers is namelijk sterk afhankelijk van de wijze waarop artsen de doodsoorzaak registreren.

Gerelateerd aan de leeftijd is de sterftekans van mensen met diabetes hoger dan die van mensen zonder diabetes. Dat blijkt bijvoorbeeld uit de Nederlandse LASA-studie (Longitudinal Aging Study Amsterdam).[1] Van de personen van 55 jaar en ouder die bij enquêtering in 1992/1993 diabetes bleken te hebben, was na acht jaar 40 tot 46 procent overleden, afhankelijk van de leeftijd. Dit was 16 tot 23 procent in de controlegroep.

2.4 Diagnose

De diagnose diabetes wordt gesteld op basis van de glucosewaarde in het bloed. Symptomen van onbehandelde diabetes zijn klachten van vermoeidheid, dorst en veel plassen.

De glucosewaarde in het bloed kan op verschillende manieren worden bepaald. Om een zogenoemde nuchtere glucosewaarde in bloedplasma te kunnen bepalen moet de patiënt gedurende de 8 uur voor de meting geen calorieën meer innemen. Bij een nuchtere glucosewaarde van 7 mmol/l of meer spreekt men van diabetes. Daarnaast kan de diagnose diabetes gesteld worden met behulp van een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT). Hierbij drinkt iemand een oplossing met 75 gram glucose en wordt na 2 uur de glucosewaarde in het bloed bepaald. Voor de diagnose diabetes ligt de grenswaarde op 11,1 mmol/l. De OGTT wordt in de klinische praktijk bijna niet meer toegepast, maar wel in wetenschappelijk onderzoek. Een eenmalig verhoogde nuchtere bloedglucosewaarde moet altijd bevestigd worden door nogmaals een verhoogde waarde. Als de glucosewaarde wordt bepaald in bloed uit kleine bloedvaten, bijvoorbeeld door een vingerprik, gelden andere afkapwaarden.

Behalve van diabetes kan er ook sprake zijn van een verminderde glucosetolerantie (*Impaired Glucose Tolerance, IGT*). Deze is gedefinieerd door bloedglucosewaarden die liggen tussen normaal en diabetisch. IGT kan alleen worden vastgesteld op basis van een orale glucosetolerantietest. IGT wordt in het algemeen gezien als een voorstadium van diabetes. Uit de nuchtere bepaling van glucose kan ook een slechts licht verhoogde waarde blijken *(Impaired Fasting Glucose, IFG*). Ook deze is voorspellend voor het krijgen van diabetes en voor vroegtijdige sterfte.[23-25] Beide voorstadia zullen een rol spelen in de discussie over screening op diabetes.

In tabel 1 worden de verschillende afkapwaarden van nuchtere glucosewaarden in bloedplasma en OGTT-waarden weergegeven voor de diagnose diabetes, IGT en IFG. Deze waarden zijn door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) bepaald.

Tabel 1 definitie van de diagnose type 2 diabetes (WHO).

		2 uurs OGTT-waarde (mmol/l) (75 gram glucose)		
		<7,8	7,8-11,1	>= 11,1
nuchtere glucosewaarde (mmol/l) in bloedplasma	< 6,1	Normaal	IGT	Diabetes
	6,1-7,0	IFG	IFG+IGT	Diabetes
	>= 7,0	Diabetes	Diabetes	Diabetes

2.5 Behandeling

De behandeling van type 2 diabetes is erop gericht normale bloedglucosewaarden te bereiken, aangezien hoge bloedglucosewaarden nadelige effecten hebben op de grote en kleine bloedvaten. Hoe beter men in staat is deze normale glucosewaarden te bereiken, des te kleiner de kans is dat micro- en macrovasculaire complicaties optreden.[26]

Wordt de diagnose diabetes gesteld bij mensen met overgewicht en obesitas en is er sprake van marginaal verhoogde bloedglucosewaarden, dan is het eerste advies om af te

vallen. Afvallen verhoogt de gevoeligheid van de lichaamscellen voor insuline, wat resulteert in lagere bloedglucosewaarden. Bij sterk verhoogde bloedglucosewaarden die gepaard gaan met klachten van moeheid, dorst etcetera, wordt direct gestart met bloedglucoseverlagende medicatie. De behandeling met tabletten stimuleert de β-cellen om insuline te produceren of vergroot de gevoeligheid van de lichaamscellen voor insuline. Als op den duur de bloedglucosewaarden niet meer voldoende laag blijven, wordt overgegaan tot behandeling met insuline. Dat blijkt bij 20 tot 30 procent van de diabetespatiënten nodig. Het beloop van de ziekte wordt gecontroleerd door het bepalen van nuchtere bloedglucosewaarden, aangevuld met een bepaling van het geglyceerd hemoglobine. Het principe van deze bepaling is gebaseerd op het gegeven dat suikerachtige stoffen zich hechten aan hemoglobine (de rode bloedkleurstof in de rode bloedcellen, die de zuurstof transporteren) en dit dus 'glyceren'. Bij het bloedonderzoek wordt gemeten welk percentage van de totale hoeveelheid hemoglobine is veranderd in geglyceerd hemoglobine. Deze zogenoemde HbA1c-waarde is een maat voor de gemiddelde bloedglucosewaarde gedurende de voorgaande 3 maanden.

Omdat mensen met diabetes een sterk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, is het ook van belang om aan andere risicofactoren voor deze ziekten aandacht te besteden.[2] Het gaat dan om de behandeling van hoge bloeddruk en ongunstige verdeling van vetten in het bloed (dyslipidemie). Daarnaast krijgen alle patiënten leefstijladviezen. Hun wordt geadviseerd te stoppen met roken, voldoende te bewegen en overgewicht en obesitas te verminderen.

Hoofdstuk 3

Primaire en tertiaire preventie van diabetes

Centraal in dit advies is de vraag of screening op diabetes een effectief en kosteneffectief middel is om complicaties en gezondheidsschade te voorkomen bij mensen die niet weten dat zij de ziekte hebben. Deze vorm van secundaire preventie wordt in de volgende hoofdstukken dan ook uitgebreid besproken. In dit hoofdstuk gaat de aandacht echter eerst uit naar primaire en tertiaire preventie. Volgens de commissie dienen ook de mogelijkheden van deze vormen van preventie mee te wegen in besluitvorming over screening. Alleen dan kan een verantwoorde keuze gemaakt worden, waarbij de kosten en gezondheidseffecten in evenwicht zijn. De commissie zal primaire en tertiaire preventie slechts marginaal bespreken, omdat deze vormen van preventie buiten haar opdracht vallen.

3.1 Typen preventie

Screenen op diabetes is er uiteraard op gericht om de ongunstige gevolgen te voorkomen of te verminderen die kunnen optreden als de ziekte later in het beloop wordt herkend en behandeld. In die zin is het preventie. Er worden doorgaans drie vormen van preventie onderscheiden, waarbij screening onder het tweede type valt. Hieronder wordt aangegeven wat de commissie onder de verschillende typen van preventie verstaat.

Primaire preventie van diabetes betekent dat geprobeerd wordt het ontstaan van de ziekte te voorkomen, bijvoorbeeld door stimuleren van afvallen en meer bewegen in de algemene populatie.

Bij secundaire preventie is het doel om diabetes zo vroeg op te sporen dat de morbiditeit en de mortaliteit ten gevolge van de ziekte verminderen. Een voorwaarde hiervoor is dat vroege behandeling effectiever is dan late behandeling. Ook vroege opsporing van een risicofactor voor de ziekte schaart de commissie onder secundaire preventie. Dit advies zal zich ook richten op zo'n risicofactor, omdat daarmee een voorstadium van diabetes kan worden opgespoord. In dit voorstadium is er nog geen sprake van diabetes, maar is de bloedglucosewaarde wel hoger dan normaal.

Tertiaire preventie heeft betrekking op situaties waarin een ziekte al manifest is. In dat geval is het doel om te voorkomen dat een ziekte chronisch wordt en dat blijvende handicaps of complicaties ontstaan.

3.2 Primaire preventie

Hoe kan voorkomen worden dat mensen diabetes krijgen? Primaire preventie kan zich ten eerste richten op overgewicht en obesitas. Overgewicht en obesitas zijn namelijk belangrijke risicofactoren voor diabetes. Mensen met overgewicht en obesitas hebben, afhankelijk van de mate waarin ze dit hebben, een 2 tot 27 keer hogere kans om diabetes te krijgen.[8,27-31] Vast staat bovendien dat overgewicht en obesitas een groot volksgezondheidsprobleem vormen, dat naar verwachting de komende jaren zal toenemen.[32] Niet alleen ter voorkoming van diabetes, maar ook ter preventie van andere ziekten zoals hart- en vaatziekten, benadrukt de commissie het grote belang om dit op een of andere manier een halt toe te roepen.

Gedragsverandering in de vorm van minder en gezonder eten en meer bewegen is een van de mogelijkheden om het risico te verkleinen.[32] Massamediale voorlichtingscampagnes kunnen mensen er alerter op maken dat zij risico's lopen en ook bijdragen aan het stimuleren van bewegen in het dagelijks leven in de vorm van trappen lopen, fietsen en wandelen. Daarnaast ligt het voor de hand dat artsen hun patiënten wijzen op hun ongezonde leefstijl. Ook kunnen internetsites opgezet worden waarop mensen kunnen vaststellen in hoeverre zij hun risico vergroten door een ongezonde leefstijl.

Door Rose is beschreven dat interventies in de algemene bevolking grote gezondheidswinst voor de populatie als geheel opleveren, terwijl ze relatief kleine voordelen opleveren voor een individu. Dit wordt de preventieparadox genoemd.[33] Zo is het volgens de WHO kosteneffectiever om een kleine verandering te bewerkstelligen in de gemiddelde bloeddruk of het gemiddelde serum cholesterol in de hele bevolking dan om alle personen met hoge bloeddruk en hoge cholesterolspiegels op te sporen via screening en hen te behandelen.[34] In een Nederlands artikel wordt becijferd dat 5 procent gewichtsvermindering in de populatie zou leiden tot 22 tot 24 procent afname van de incidentie van diabetes in de bevolking.[35]

Behalve verlagen van gemiddeld lage risico's in grote populaties (*universal prevention* of populatiebenadering) kan primaire preventie zich ook richten op het verlagen van hoge risico's bij een klein deel van de populatie (*selected prevention* of de hoogrisicogroep benadering). De vraag is dan welke strategie de meeste gezondheidswinst oplevert. Volgens de WHO is het niet altijd gemakkelijk om hierin een keuze te maken. Vaak zullen de twee benaderingen dan ook gecombineerd worden, omdat ze elkaar aanvullen.[34] In het algemeen is het volgens de WHO echter effectiever om prioriteit te geven aan:

- de populatiebenadering boven een hoogrisicogroep benadering
- primaire preventie boven secundaire preventie
- beïnvloeding van onderliggende (distale) risicofactoren boven meer directe (proximale) risicofactoren. In het geval van type 2 diabetes zou de voorkeur vooral uitgaan naar beïnvloeden van ontwikkelingen in bijvoorbeeld de automatisering en het transport om inactiviteit te verminderen en de marketing van voeding om gezonder te gaan eten. Bij deze onderliggende risicofactoren gaat het meer om maatschappelijke ontwikkelingen en determinanten van gedrag. Voorbeelden van directe risicofactoren zijn in het geval van diabetes te veel eten en inactiviteit.

De commissie benadrukt dat een voorwaarde voor een goede afweging tussen verschillende vormen van preventie is dat er voldoende bekend is over de effectiviteit, maar ook over bijvoorbeeld de implementatie en de kosten. Voor primaire preventie van diabetes is een belangrijke vraag op welke manier het gedrag van mensen beïnvloed kan worden, zodat op populatieniveau een afname van bijvoorbeeld 5 procent in lichaamsgewicht bereikt kan worden.

3.3 Tertiaire preventie

Tertiaire preventie, ook wel preventie in de zorg genoemd, is gericht op het voorkomen van complicaties bij mensen die al diabetes hebben. Volgens de commissie liggen daar goede mogelijkheden.

Uit buitenlands onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat door behandeling gericht op diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij mensen met diabetes veel gezondheidswinst te behalen is.[36] Deze multifactoriële intensieve behandeling bestond in dit onderzoek uit stapsgewijze implementatie van gedragsverandering en daarnaast uit medicamenteuze behandeling van hyperglycemie, hoge bloeddruk, dyslipidemie en microalbuminurie. Ook werd aspirine voorgeschreven als vorm van antistollingsbehandeling ter voorkoming van hartinfarct en beroerte. In de huidige diabeteszorg is de behandeling van mensen met diabetes echter nog niet in alle gevallen zo intensief. De

commissie verwacht dan ook dat implementatie van deze behandeling aanzienlijke gezondheidswinst oplevert.

Ook uit Nederlands onderzoek blijkt dat de behandeling van diabetes en zijn complicaties nog niet optimaal is en dat er nog veel gezondheidswinst mogelijk is door aanscherpen van de behandeling. Die hoeft bovendien niet noodzakelijkerwijs met hogere kosten gepaard te gaan.[37] Betere behandeling kan namelijk ernstige complicaties en de daaraan verbonden hoge kosten voorkomen. Deze resulteert daarnaast in een verbeterde kwaliteit van leven.

3.4 Conclusie

Om een optimale afweging te maken tussen de verschillende vormen van preventie van diabetes zou idealiter in wetenschappelijk onderzoek aangetoond moeten zijn wat de gezondheidswinst is voor iedere vorm. Daarnaast zou ook duidelijk moeten zijn welke kosten met deze afzonderlijke vormen gepaard gaan. Over de gezondheidswinst en kosten van primaire preventie van diabetes of overgewicht is echter nauwelijks iets bekend. Over het nut van tertiaire preventie is wel meer bekend uit Nederlands en buitenlands onderzoek.[36,37] Op dit gebied is duidelijk gezondheidswinst te behalen.

Hoofdstuk **4**

Effectiviteit van screening

Uit het vorige hoofdstuk komt naar voren dat primaire en tertiaire preventie mogelijkheden bieden om gezondheidsschade te voorkomen. Vanaf dit hoofdstuk richt de commissie zich echter op de mogelijkheden van screening. Daarover ging immers de adviesvraag van de minister.

Om te kunnen adviseren over vroegtijdig opsporen van diabetes door screenen wordt in dit hoofdstuk eerst de effectiviteit beoordeeld. Steeds wordt daarbij aandacht besteed aan hoe screening het verloop van de ziekte gunstig kan beïnvloeden: secundaire preventie bij uitstek.

4.1 Vormen van screening

Een methode om niet-gediagnosticeerde gevallen van diabetes op het spoor te komen is screenen. Screening houdt in dat aan (een deel van) de bevolking een methode om de ziekte op te sporen wordt aangeboden, zonder dat er sprake is van klachten, zoals moeheid, dorst en veel plassen, of zonder dat klachten al in verband zijn gebracht met diabetes. Bij populatiescreening wordt een hele bevolkingsgroep gescreend. Bij hoogrisicoscreening wordt de screening aangeboden aan mensen met een verhoogde kans op de ziekte, bijvoorbeeld mensen met overgewicht of mensen van een bepaalde leeftijd. Ook als een huisarts een bloedglucosewaarde gaat bepalen zonder dat daar direct aanleiding voor is, is er sprake van screening. Dit wordt ook wel *case-finding* of opportunistische screening genoemd. Met al deze typen screening wordt een ziekte opgespoord die nog niet tot (duidelijke) klachten heeft geleid.

4.2 Gezondheidswinst als maatstaf voor effectiviteit

Bij het beoordelen van de effectiviteit van screenen is de toetssteen in hoeverre daadwerkelijk gezondheidswinst wordt behaald door een vervroegde diagnose.

Dat screenen leidt tot een eerdere diagnose is zeer waarschijnlijk. In de literatuur wordt geschat dat type 2 diabetes gemiddeld al 4 tot 7 jaar voor de diagnose aanwezig is.[15] Deze schatting is gebaseerd op een vergelijking van de prevalentie van schade aan het netvlies (retinopathie) op het moment van de diagnose en de lineaire toename van retinopathie in de tijd na diagnose. Retinopathie wordt onder andere veroorzaakt door bloedglucosewaarden die over langere tijd verhoogd zijn. Op het moment van diagnose wordt de prevalentie van retinopathie geschat tussen de 10 en 21 procent. Vier tot 7 jaar voor de diagnose zou de prevalentie van retinopathie 0 procent zijn. Andere onderzoeksgegevens laten zien dat diabetes voor het ontstaan van retinopathie al ongeveer 5 jaar aanwezig is.[38] De preklinische fase wordt daarom ook wel 5 jaar langer geschat, namelijk op 9 tot 12 jaar. De commissie schat op basis hiervan dat diabetes gemiddeld al 10 jaar voor de diagnose aanwezig is. Bij screening van een populatie zal bij sommigen het bloedglucosegehalte pas sinds korte tijd verhoogd zijn, terwijl bij anderen dit al jaren het geval kan zijn, met als uiterste 10 jaar. Anders zou zo iemand inmiddels gediagnosticeerd zijn als diabetespatiënt. Gemiddeld genomen zal door screening de diagnose in een populatie ongeveer 5 jaar vervroegd worden.

Maar levert deze eerdere diagnose ook daadwerkelijk gezondheidswinst op? Dat is niet zonder meer duidelijk. Terwijl screening de preklinische fase bekort, wordt de periode tussen diagnose en sterfte juist langer. De tijd tussen de diagnosedatum zonder screening en de diagnosedatum wanneer wel wordt gescreend wordt *lead-time* genoemd. Dit lijkt dan ook de winst van screening te zijn. Maar dat is niet hetzelfde als gezondheidswinst. Stel dat er in de gewonnen tijd geen negatieve gezondheidseffecten zouden optreden, dan is van gezondheidswinst bij een vervroegde diagnose geen sprake. Voor het schijnbare voordeel van screening door verlenging van de tijd tussen diagnose en sterfte wordt de term *lead-time bias* gebruikt. Of de screening ook daadwerkelijk tot gezondheidswinst leidt, hangt af van de mate waarin na een vervroegde diagnose met behandeling van de ziekte complicaties voorkomen kunnen worden.

Er is nog een andere manier waarop de winst van screening kan worden overschat: door *length-time bias*. Het natuurlijk beloop van een ziekte is namelijk vaak heterogeen. Juist wanneer de ziekte een langzame progressie heeft, is de kans dat deze door screening ontdekt wordt het grootst. Deze zogenoemde ‘langzame stijgers’ zouden echter minder snel microvasculaire complicaties kunnen ontwikkelen. De potentiële winst van een vervroegde diagnose is dan ook kleiner. Daarentegen kunnen eventueel bestaande risicofactoren voor hart- en vaatziekten wel resulteren in macrovasculaire complicaties.

Uiteraard wordt in de beoordeling van de effectiviteit van screenen in de volgende paragrafen gekeken naar de daadwerkelijke gezondheidswinst.

4.3 Gezondheidswinst door behandelen

Welke gezondheidswinst kan behaald worden met screening op diabetes? Harde gegevens ontbreken, omdat er geen gerandomiseerde onderzoeken zijn uitgevoerd naar de effectiviteit van vroege opsporing van diabetes. Er zijn echter wel onderzoeksresultaten waaruit blijkt dat vroeg en intensief behandelen gunstig is voor de prognose en daarmee voor het optreden van micro- en macrovasculaire complicaties. Dat suggereert weer dat vroege opsporing dergelijke complicaties kan helpen voorkomen. Het onderzoek naar de invloed van vroeg behandelen wordt hieronder beschreven.

4.3.1 Behandeling van vroege diabetes

Prospectief gerandomiseerd onderzoek bij ongeveer 4000 diabetespatiënten naar het effect van behandeling met verschillende tabletten of insuline, vergeleken met conventionele therapie, liet een gunstige invloed zien op het ontwikkelen van complicaties en op de sterfte.[26] De behandeling in de *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) was erop gericht de HbA1c-waarden zoveel mogelijk te verlagen door tabletten of insuline. In de controlegroep bestond de behandeling in eerste instantie uit afvallen. Wanneer de bloedglucosewaarden niet voldoende afnamen, werd deze behandeling aangevuld met medicijnen. Bij de deelnemers was net een diagnose diabetes gesteld. De diabetes was mild of beginnend, wat bleek uit de gemiddelde nuchtere glucosewaarde bij diagnose van 8,0 mmol/l en Hb1Ac-waarden van 7,0 procent.

Na 10 jaar waren de microvasculaire complicaties in de groep die intensief met medicijnen of insuline werd behandeld 25 procent minder. Dit verschil was statistisch significant. De aan diabetes gerelateerde sterfte en de totale sterfte waren met respectievelijk 10 en 6 procent afgenomen in de met medicijnen behandelde groep vergeleken met de controlegroep. Deze verschillen waren niet statistisch significant. Behandeling met tabletten of behandeling met insuline resulteerde in een vermindering van 16 procent van de kans op een hartinfarct (net niet statistisch significant). Het HbA1c-gehalte was na 10 jaar follow-up in de intensief behandelde groep 0,9 procentpunt lager dan in de controlegroep.

Dit onderzoek maakt duidelijk dat door intensieve behandeling van beginnende diabetes gezondheidswinst te behalen is. Op basis van deze analyse is echter niet vast te stellen of dit ook betekent dat screening leidt tot gezondheidswinst.

4.3.2 *Behandeling van macrovasculaire complicaties*

Gerandomiseerde onderzoeken gericht op behandeling van één risicofactor voor hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld dyslipidemie of hoge bloeddruk, toonden aan dat er aanzienlijke gezondheidswinst bij diabetespatiënten mogelijk was.[39,40] Op basis van die resultaten leek het aannemelijk dat een gecombineerde aanpak, gericht op meerdere risicofactoren, nog meer winst zou opleveren.

Vergelijkend onderzoek uit Denemarken bij 160 patiënten met type 2 diabetes en microalbuminurie (STENO-2 studie) liet zien dat het aantal cardiovasculaire *events* (sterfte aan hart- en vaatziekten en het optreden van hartinfarct, bypass, beroerte en amputaties) bij elkaar genomen met ruim 50 procent kon worden verminderd door intensieve behandeling.[36] Deze behandeling bestond uit stapsgewijze implementatie van gedragsverandering door anders te eten, meer te bewegen en te stoppen met roken. Daarnaast was er intensieve medicamenteuze behandeling gericht op verminderen van hyperglycemie, hoge bloeddruk, dyslipidemie en microalbuminurie. Verder werd aspirine voorgeschreven als vorm van antistollingstherapie. De controlegroep ontving de gebruikelijke zorg.

Ook nefropathie, retinopathie en autonome neuropathie waren met ongeveer 60 procent verminderd ten opzichte van de groep die volgens de geldende standaard werd behandeld.[36] Overigens was de sterfte aan hart- en vaatziekten in beide groepen gelijk tijdens de gemiddelde follow-up van ongeveer 8 jaar. De overlevingscurven liepen vanaf randomisatie steeds meer uit elkaar. Het effect werd dus steeds groter in de tijd.

De commissie concludeert dat wetenschappelijk onderbouwd is dat er veel gezondheidswinst te behalen is door een zeer intensieve gelijktijdige behandeling van alle bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij mensen met type 2 diabetes. Het vergt wel een intensieve begeleiding van de patiënten.

4.3.3 *Behandeling van microvasculaire complicaties*

Retinopathie en blindheid

Strenge regulatie van de bloedglucosewaarden kan de kans op retinopathie verminderen. De afname in relatief risico was 21 procent na 12 jaar follow-up in de UKPDS.[26] Bij patiënten met diabetes en hoge bloeddruk kan een strikte bloeddrukregulatie de kans op retinopathie met 34 procent verminderen.[41] Door intensieve behandeling gericht op verschillende risicofactoren nam de kans op retinopathie zelfs af met 58 procent.[36]

Aannemelijk is dat door vroege opsporing adequate controle van de bloedglucosewaarden eerder in de tijd bereikt wordt, wat het risico op het ontstaan van retinopathie

verkleint. Dit zal weer leiden tot minder ingrepen om blindheid te voorkomen en daardoor ook tot minder beschadigingen van het netvlies met verminderd gezichtsveld als gevolg.

Nefropathie

De kans op nefropathie blijkt met 24 tot 42 procent te verminderen door intensieve controle en behandeling van de bloeddruk en de bloedglucose.[26,42] Dit kon met name bij mensen met een verhoogde kans op hart en vaatziekten.[42] Bij patiënten met hoge bloeddruk was het na 3 jaar mogelijk door strikte bloeddrukregulatie de kans op nefropathie te verlagen. Na een langere periode (7 tot 9 jaar) waren deze effecten niet meer significant.[41]

Neuropathie en amputaties

In de UKPDS kon neuropathie nauwelijks worden voorkomen door intensieve controle en behandeling van de bloeddruk en de bloedglucose.[26,41] Bij patiënten met eiwit in de urine deed multifactoriële behandeling de kans op autonome neuropathie wel sterk afnemen, maar deze behandeling had geen effect op het ontstaan of beloop van perifere neuropathie.[36]

Bij diabetespatiënten werd met een behandeling gericht op optimale glucosebeheersing en het verlagen van hoge bloeddruk een afname in amputaties van respectievelijk 35 en 49 procent gevonden. Dit was in beide gevallen echter niet statistisch significant.[26,41]

4.3.4 Conclusie

Het is inderdaad mogelijk om met vroege en intensieve behandeling van diabetes gezondheidswinst te behalen. Deze gezondheidswinst bestaat uit vermindering van zowel microvasculaire als macrovasculaire complicaties. Of screening op diabetes daar nog gezondheidswinst aan toe kan voegen kan niet direct met het bovenstaande onderzoek onderbouwd worden. De reden daarvoor is dat het bovengenoemde onderzoek zich niet op de effectiviteit van screening richtte maar op behandeling. In de volgende paragraaf wordt een inschatting gemaakt.

4.4 Gezondheidswinst door screening

Welke gezondheidswinst is te behalen door screening? Hieronder wordt daarvan een schatting gedaan. Omdat er geen onderzoek is uitgevoerd naar de effectiviteit van screening, maakt de commissie bij deze schatting gebruik van de resultaten uit het onderzoek naar de gunstige effecten van (vroege) behandeling.

4.4.1 Type 2 diabetes

De deelnemers aan de UKPDS hadden relatief gunstige HbA1c-waarden en waren nieuw gediagnosticeerd. Gemiddeld genomen verkeerden deze patiënten vroeg in het ziekteproces. Bij screening wordt naar verwachting nog eerder in het ziekteproces ingegrepen. De vraag is hoeveel gezondheidswinst er dan nog te behalen is.

De analyse van Stratton op basis van gegevens van de UKPDS biedt voor een schatting van de grootte van de gezondheidswinst aanknopingspunten.[43] In het onderzoek van Stratton is bij 4500 patiënten afkomstig uit de UKPDS de relatie onderzocht tussen de gemiddelde HbA1c-waarde gedurende de follow-up van gemiddeld 10 jaar en het optreden van complicaties. Het betrof hier een analyse waarin alle patiënten onafhankelijk van hun behandeling zijn bestudeerd. In het gebruikte regressiemodel is gecorrigeerd voor de volgende factoren: geslacht, leeftijd, roken ten tijde van de diagnose, LDL-cholesterol, triglyceriden, albuminurie en systolische bloeddruk De gemiddelde HbA1c-waarde bij diagnose was 7,1 procent.

Zowel voor micro- als macrovasculaire complicaties was er een statistisch significant verband tussen de gemiddelde HbA1c-waarde over de totale follow-up periode van 10 jaar en het optreden van complicaties. Er is geen drempelwaarde aangetoond waaronder geen effect werd gevonden. De gevonden verlaging in het risico bij 1 procentpunt vermindering van de HbA1c-waarde lag voor alle complicaties binnen het betrouwbaarheidsinterval van de effecten die zijn gevonden in de gerandomiseerde UKPDS.

Als het via screening inderdaad mogelijk is om het HbA1c-gehalte gedurende 10 jaar met 1 procentpunt te verlagen ten opzichte van niet via screening ontdekte patiënten, is er potentieel veel gezondheidswinst te behalen. De potentiële gezondheidswinst is weergegeven in tabel 2.

Het Nederlandse screeningsonderzoek in Hoorn toonde aan dat mensen bij wie diabetes via screening ontdekt was, gemiddeld een 2 procentpunt lager HbA1c hadden dan mensen die op basis van klachten gediagnosticeerd waren via de huisarts.[44] De screening in het onderzoek vond plaats via een risicovragenlijst gevolgd door een OGTT. Ook in een ander Nederlands onderzoek naar screening via huisartsen is duidelijk dat patiënten die opgespoord waren via screening een ruim 1,5 procentpunt lagere HbA1c-

waarde hadden dan de patiënten die al klachten hadden bij diagnose (persoonlijke mededeling GEHM Rutten). Hiermee is echter nog niet aangetoond dat na de screening ook gedurende 10 jaar de HbA1c-waarden lager blijven dan bij de via de huisarts ontdekte patiënten. Daarvoor is aanvullend onderzoek noodzakelijk.

Tabel 2 Geschatte gezondheidswinst bij vermindering van gemiddelde HbA1c-gehalte van 1% gedurende 10 jaar[43].

	vermindering in risico (%) bij een 1% vermindering van gemiddeld HbA1c gedurende 10 jaar (95% betrouwbaarheidsinterval)
Geaggregeerde eindpunten	
- Ieder eindpunt gerelateerd aan diabetes	21 (17-24)
- Sterfte gerelateerd aan diabetes	21 (15-27)
- Alle doodsoorzaken	14 (9-19)
- Hartinfarct	14 (8-21)
- Beroerte	12 (1-21)
- Amputatie van (deel van het) been of fatale perifere vaatziekte	43 (31-53)
- Microvasculaire ziekte	37 (33-41)
Enkelvoudige eindpunten	
- Hartfalen	16 (3-26)
- Staaroperatie	19 (11-26)

Bovenstaande argumentatie maakt het naar de mening van de commissie aannemelijk dat er met screening gezondheidswinst mogelijk is. Voorwaarden hiervoor zijn dat het inderdaad lukt diabetes door screening gemiddeld 5 jaar eerder op te sporen en dat het HbA1c-gehalte gedurende die 5 jaar met minimaal 1 procentpunt te verlagen is. De potentiële gezondheidswinst is dan de helft van wat in de tabel wordt weergegeven, omdat het in de tabel een periode van 10 jaar betrof.

4.4.2 *Voorstadium van diabetes*

Zoals eerder besproken hebben mensen met diabetes een verhoogde kans op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten en andere complicaties. Dit risico is ook al aanwezig bij lagere waarden dan de gekozen afkapwaarde van glucose voor de diagnose diabetes. Ook mensen met IGT en IFG hebben een verhoogde kans op hart- en vaatziekten.[45,46] Dit verhoogde risico kan niet worden toegeschreven aan de licht verhoogde glucosewaarden, maar aan de aanwezigheid van diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk en dyslipidemie.

Voedings- en bewegingsadviezen door middel van een intensieve, persoonlijke begeleiding hebben in Amerikaans en Fins wetenschappelijk onderzoek bij mensen met IGT geleid tot een daling in de incidentie van diabetes van ongeveer 50 procent na 3 jaar.[47,48] Het doel van het Finse onderzoek was om diabetes te voorkomen of uit te stellen door mensen iedere dag minimaal 30 minuten te laten bewegen, hen 5 procent van hun lichaamsgewicht te laten verliezen en hen gezonder te laten eten. Iedereen in de interventiegroep had 7 sessies met een diëtiste in het eerste jaar en daarna eens in de 3 maanden. Deze sessies waren gericht op verandering van het voedingspatroon, grotendeels overeenkomend met de Nederlandse richtlijnen voor goede voeding. Daarnaast werd op individueel niveau aandacht gegeven aan mogelijkheden om lichamelijke activiteit te verhogen en werden circuittrainingen aangeboden waarvoor de deelname in het eerste jaar tussen de 50 en 85 procent was. De controlegroep ontving slechts schriftelijke en mondelinge informatie over mogelijkheden voor gewichtsvermindering door dieet en oefening. In Finland hebben de resultaten van dit onderzoek geleid tot implementatie van deze aanpak in het gezondheidszorgsysteem.[49]

Ook in Nederland zijn in onderzoek bij mensen met IGT door implementatie van een leefstijlprogramma soortgelijke resultaten behaald. De deelnemers waren gemiddeld minder zwaar en lichamelijk actiever dan de Amerikaanse populatie.[50] Na twee jaar waren gunstige veranderingen in leefstijl bereikt die de glucosetolerantie verbeterden. De 2-uurs OGTT-waarden daalden in de interventiegroep van 8,7 naar 8,0 mmol/l en stegen in die periode in de controlegroep van 8,6 tot 9,4 mmol/l. Gewichtsvermindering en een toename in lichamelijke fitheid waren de belangrijkste determinanten voor verbeterde glucosetolerantie en insulinegevoeligheid. Volgens de commissie is er potentieel door deze aanpak veel gezondheidswinst te behalen.

4.5 Ongunstige effecten

Behalve gunstige effecten kunnen er ook ongunstige effecten optreden als gevolg van screening. Die worden hieronder in kaart gebracht.

4.5.1 Belasting van de screeningstest, fout-positieven en fout-negatieven

Het ondergaan van een screeningstest brengt in het algemeen ongemak met zich mee. De omvang van het ongemak is afhankelijk van de gebruikte screeningsmethode. Daarnaast is de uitslag vaak niet direct beschikbaar, wat kan betekenen dat mensen in spanning zitten over de uitslag van de bloedtest. Die spanning kan nog toenemen als er een afwijkend resultaat is. Gebruikelijk is om dan nogmaals een (andere) test uit te voeren. Een aantal mensen zal na deze tweede test uiteindelijk toch geen diabetes hebben (fout-positieven). Zij hebben dus voor niets in spanning gezeten.

Mensen die volgens de screeningstest geen diabetes hebben, maar op basis van een 2-uurs waarde van een Orale Glucose Tolerantie Test wel als diabetespatiënt gediagnosticeerd zouden zijn, kunnen door de screening juist weer ten onrechte gerustgesteld worden. Dit kan zelfs leiden tot uitstel van de diagnose, omdat de patiënt of de arts de diagnose diabetes niet zo waarschijnlijk acht wanneer de screeningsuitslag negatief is.

4.5.2 Vroegere diagnose zonder gezondheidswinst, medicalisering, complicaties van behandeling en maatschappelijke effecten

Door screening wordt de diagnose gemiddeld eerder gesteld. Dat heeft niet alleen voordelen. Voor mensen die aan iets anders overlijden voordat diabetes duidelijk tot uiting zou zijn gekomen, kan een vervroegde diagnose een belasting zijn waar geen voordelen tegenover staan. Daarnaast kan diabetes eerder ontdekt worden zonder dat er gezondheidswinst optreedt, omdat het niet mogelijk blijkt het natuurlijk beloop gunstig te beïnvloeden. In deze situaties levert de screening alleen nadelige effecten op, bijvoorbeeld ten gevolge van de screeningsprocedure en vanwege de behandeling.

In andere gevallen levert screenen wel voordelen op, maar er zijn ook schaduwkanten. Ten eerste zal door screening gemiddeld langer behandeling nodig zijn. Zodoende leidt screening tot een toename in de medicalisering en zorggebruik. Het gebruik van bloedglucoseverlagende middelen brengt verder het risico van te lage bloedglucosewaarden (hypoglycemieën) met zich mee. De ernst kan variëren van zich niet goed voelen (zweten, opgejaagd) tot bewustzijnsverlies. De frequentie van hypoglycemieën is afhankelijk van het type behandeling en ligt voor ernstige hypoglycemieën tussen 0,7 en 1,8 procent per jaar.[26,51]

De diagnose diabetes kan ten tweede maatschappelijke consequenties hebben, bijvoorbeeld bij het afsluiten van een ziektekostenverzekering of levensverzekering (denk aan hogere premies). Ook kan de diagnose diabetes een belemmering zijn bij het vinden of houden van een baan.

4.6 Conclusie

Het staat vast dat diabetes een goed te behandelen ziekte is. De commissie vindt het op theoretische gronden aannemelijk dat er door vroege opsporing gezondheidswinst te behalen is. Hoge bloedglucosewaarden en de hoge bloeddruk, dyslipidemie en eiwit in de urine die daarmee vaak gepaard gaan hebben een ongunstig effect op de grote en kleine bloedvaten. Verhoogde bloedglucosewaarden zijn naar schatting al ongeveer 10 jaar aanwezig voordat zonder screening de diagnose diabetes wordt gesteld.[15]

De commissie acht het aannemelijk dat hoe eerder de diagnose wordt gesteld hoe beter de prognose is. De moeilijkheid is echter dat onduidelijk is hoe groot de gezond-

heidswinst in de praktijk zal zijn. Goed onderzoek op dit terrein ontbreekt nog. Gerandomiseerd onderzoek zou uitsluitsel moeten geven over de mogelijke gezondheidswinst.

De ongunstige effecten zijn waarschijnlijk niet doorslaggevend bij de afweging van gunstige en ongunstige effecten van screening. Hun ernst en omvang is beperkt.

Hoofdstuk **5**

Kosteneffectiviteit van screening

In dit hoofdstuk worden de gevolgen van vroege opsporing voor de kosten beschreven. Uitgangspunt hierbij is de conclusie uit het vorige hoofdstuk dat door screening inderdaad gezondheidswinst te behalen is. Een probleem is echter dat we niet weten hoe groot die winst zal zijn. Ook de analyse van de kosten is daarom kwalitatief van aard. Behalve op de kosten wordt ingegaan op de gevolgen van screening voor een van de maten die in kosteneffectiviteit vaak worden gebruikt: de kwaliteit van leven.

5.1 Besparingen en kosten

Als screening complicaties kan voorkomen, zal dit wellicht besparingen met zich meebrengen. Door een afname van nierproblemen zullen bijvoorbeeld minder operaties en dialyses nodig zijn. Ook het aantal amputaties zal verminderen. Deze beide complicaties gaan gepaard met hoge kosten vanwege de lange opnameduur, de kosten van aanpassingen vanwege handicaps en de kosten van de behandeling zelf. Preventie van retinopathie kan ook besparingen opleveren. Door het eerder bestrijden van de hyperglycemie zal een deel van de retinopathie worden voorkomen en daarmee ook een deel van de behandelingen voor progressieve retinopathie.

Een systeem van vroege opsporing van diabetes zal natuurlijk ook kosten met zich mee brengen. Deze kosten worden ten eerste gemaakt bij het uitnodigen en testen. Daarnaast neemt door vervroegd diagnosticeren de behandelduur toe, wat uiteraard ook kosten met zich meebrengt. De behandelduur wordt ten eerste verlengd doordat diabetes eerder wordt vastgesteld dan anders was gebeurd. De behandelduur neemt nog toe naar-

mate mensen ook inderdaad langer leven. Dit zal bijvoorbeeld het geval zijn als intensieve behandeling hun kans op hart- en vaatziekten verkleint. Ook zal door vroege opsporing bij meer mensen en langduriger een een- of tweejaarlijkse inspectie van het netvlies worden uitgevoerd, om zo retinopathie te helpen voorkomen.

Hoe verhouden die kosten en baten zich nu tot elkaar? Er zijn enkele onderzoeken gedaan naar de kosteneffectiviteit van screeningsprogramma's voor diabetes.[52-55] Dit onderzoek is echter sterk gehinderd doordat goede informatie over de effectiviteit van de screening ontbreekt.

In een recente kosteneffectiviteitsanalyse zijn UKPDS-gegevens gebruikt over verlaging van de HbA1c-waarden om zo de effectiviteit van screening te schatten.[52] In tegenstelling tot een eerdere analyse werd nu de sterfte aan hart- en vaatziekten apart in het model opgenomen.[52,55] De aanname was dat door screening de diagnose gemiddeld met 5 jaar vervroegd werd. De interventies waren intensieve behandeling gericht op verlagen van de bloedglucosewaarde en verlagen van hoge bloeddruk. Uit deze kosteneffectiviteitsanalyse bleek dat screening gericht op mensen met hoge bloeddruk meer kosteneffectief was dan screening van de algemene bevolking. Op de leeftijd van 55 jaar waren de kosten per gewonnen levensjaar gecorrigeerd voor kwaliteit van leven $ 34 375 voor mensen met hoge bloeddruk, terwijl dit voor algemene screening $ 360 966 bedroeg. De kosteneffectiviteit in de leeftijd van 55 tot 75 jaar was het meest gunstig. De kosteneffectiviteit voor screening op diabetes van mensen met hoge bloeddruk is echter aanzienlijk ongunstiger dan die voor in Nederland ingevoerde screeningsprogramma's gebruikelijk is.[56,57]

In het model is niet meegenomen hoe de mensen met hoge bloeddruk worden opgespoord. Dat brengt namelijk ook kosten met zich mee, tenzij direct bij diagnose van hoge bloeddruk ook screening op diabetes plaatsvindt. Behandeling van dyslipidemie is niet in het model opgenomen. Vermoedelijk levert dat wel gezondheidswinst op, maar gaat het ook gepaard met hoge kosten.

De resultaten van kosteneffectiviteitsanalyses op het gebied van screening op diabetes zijn volgens de commissie sterk afhankelijk van de gemaakte aannames. Geconcludeerd kan worden dat de kosteneffectiviteit van het voorkomen van microvasculaire complicaties door middel van screening op diabetes vermoedelijk niet gunstig is. Of screening uiteindelijk tot een toename in de kosten zal leiden of juist tot een besparing is op dit moment niet aan te geven.

5.2 Invloed op de kwaliteit van leven

Naast gevolgen voor de sterfte zijn ook gevolgen voor de kwaliteit van leven van belang om de waarde van screening af te wegen tegen de waarde van andere gezondheidszorgvoorzieningen. Over de vraag in hoeverre screening een gunstig effect heeft op de kwaliteit van leven is weinig bekend. Coffey en collega's toonden aan dat complicaties bij mensen met diabetes, zoals blindheid, amputatie, voetzweren en dialyse bij nierziekten vooral van invloed waren op de kwaliteit van leven.[58] Uit Fins onderzoek bleek dat patiënten met type 2 diabetes een duidelijk lagere kwaliteit van leven hadden dan mensen uit de controlegroep zonder diabetes. Het verschil werd vooral veroorzaakt door de aanwezigheid van macrovasculaire ziekte bij diabetespatiënten. Van de microvasculaire complicaties had alleen een afname in gezichtsvermogen een duidelijk verband met verminderde kwaliteit van leven.[59]

Onderzoek bij onder meer Nederlandse patiënten in het kader van de CODE-studie (Cost of Diabetes in Europe) ondersteunt deze bevindingen. Bij afwezigheid van complicaties was de kwaliteit van leven bijna gelijk aan die van mensen zonder diabetes, maar zowel micro- als macrovasculaire complicaties leidden tot vergelijkbare verminderde kwaliteit van leven. Waren er zowel micro- als macrovasculaire complicaties aanwezig, dan was de kwaliteit van leven nog lager.[60,61]

Het is duidelijk dat diabetes invloed heeft op de kwaliteit van leven. Vooral de complicaties veroorzaken een vermindering in kwaliteit van leven. Als screening in staat is complicaties te verminderen zal dit de kwaliteit van leven gunstig beïnvloeden. Daarentegen zal de screeningsprocedure zelf naar verwachting tot een tijdelijke, geringe vermindering van kwaliteit van leven leiden. Een wat langer durend effect op de kwaliteit van leven kan optreden als mensen na een positieve test, bij een tweede test de ziekte niet blijken te hebben. Om een balans op te maken van de effecten van screening in relatie tot de kwaliteit van leven is aanvullend onderzoek nodig.

Hoofdstuk **6**

Doelgroepen en screeningstests

In de vorige hoofdstukken is geconcludeerd dat er nog te weinig bekend is om te bepalen hoeveel gezondheidswinst algemene screening op diabetes oplevert en of het kosteneffectief is. Maar er kunnen natuurlijk groepen mensen zijn voor wie de voordelen wel evident zijn, bijvoorbeeld omdat zij extra risico lopen. In dit hoofdstuk wordt daar dan ook naar gekeken. Verder beoordeelt de commissie de testmethoden voor eventuele screening.

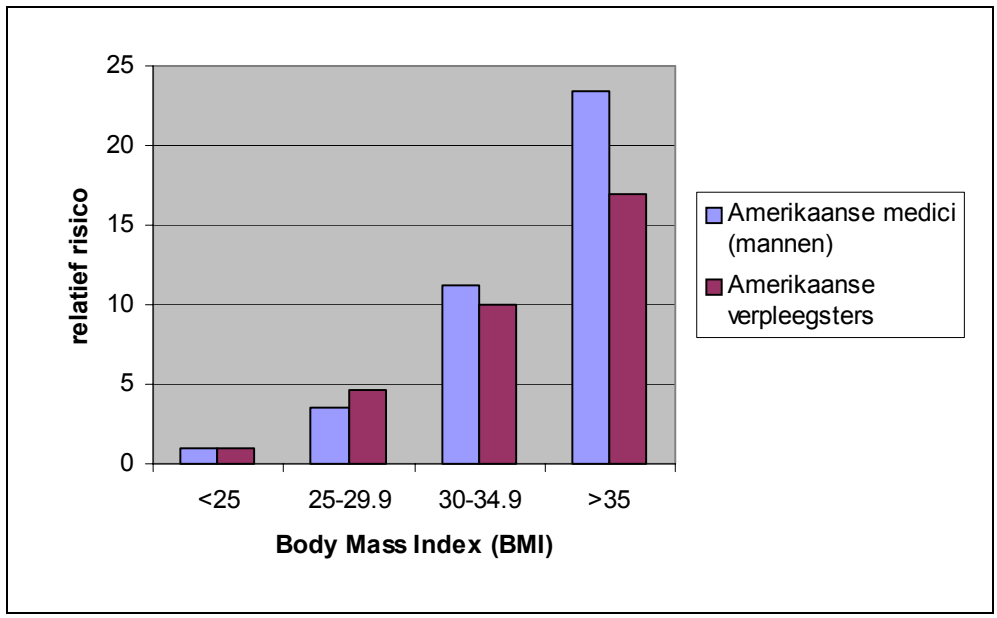
6.1 Doelgroepen

Door screening niet aan de algemene bevolking aan te bieden maar aan mensen met een verhoogde kans op diabetes, kan het aantal mensen dat gescreend moet worden om een diabetespatiënt te diagnosticeren verminderen. Diabetes is op die manier efficiënter op te sporen. De belangrijkste risicofactoren voor diabetes zijn overgewicht, diabetes in de familie, leeftijd en etnische afkomst. In het onderstaande beoordeelt de commissie of groepen met deze risicofactoren in het bijzonder in aanmerking komen voor screening. Andere risicogroepen zoals vrouwen met zwangerschapsdiabetes en bepaalde psychiatrische patiënten blijven buiten beschouwing, vanwege hun relatief beperkte aantal.

6.1.1 Mensen met overgewicht en obesitas

Veertig procent van alle Nederlanders tussen de 20 en 60 jaar is te zwaar. Bij 30 procent spreekt men van overgewicht, waarbij de Body Mass Index (BMI) tussen 25 en 30 ligt.

Een op de tien mensen heeft ernstig overgewicht, ook wel obesitas genoemd, waarbij de BMI boven 30 ligt. De percentages voor overgewicht en obesitas nemen sterk toe met de leeftijd en dalen weer vanaf ongeveer 70 jaar. Mensen met een BMI van meer dan 30 hebben een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes (zie figuur 1). De gerapporteerde relatieve risico's liggen tussen 2 en 27.[8,27-31]



Figuur 1 Relatie tussen body mass index (BMI) en het 10-jaars relatief risico op diabetes [8].

Abdominale obesitas (een buikomvang van meer dan 88 cm voor vrouwen en meer dan 102 cm voor mannen) komt vaker voor dan obesitas gedefinieerd volgens de BMI. Twintig procent van de Nederlandse mannen en vrouwen van 20 tot 59 jaar lijdt aan abdominale obesitas.[62] Op basis van Nederlands onderzoek in Rotterdam en Doetinchem liggen deze percentages voor vrouwen en mannen van 55 jaar en ouder op respectievelijk 55 en 35 procent.[13] Deze vorm van overgewicht blijkt een betere voorspeller van diabetes te zijn dan overgewicht vastgesteld volgens de BMI.[63,64] Voor mensen uit bepaalde etnische groepen, zoals Aziaten, zijn de afkapwaarden niet geschikt, vanwege hun tengere lichaamsbouw. Voor hen zijn andere afkapwaarden nodig.[65]

Vrouwen met een buikomvang boven 88 cm en mannen met een buikomvang van meer dan 102 cm blijken een vier keer hogere kans op diabetes te hebben vergeleken met de controlegroep.[62] Uit Australisch onderzoek blijkt dat 16 procent van de mannen en 15 procent van de vrouwen met een middelomvang boven de afkapwaarde diabetes had. Daarnaast had boven deze afkapwaarde bijna 50 procent hoge bloeddruk en 59 procent van de mannen en 43 procent van de vrouwen dyslipidemie. Negenenzeventig procent van de mannen en 66 procent van de vrouwen had boven de afkapwaarde voor

middelomvang een of meer risicofactoren (type 2 diabetes, hoge bloeddruk en dyslipidemie).[63]

Uit gegevens van het screeningsonderzoek uit Hoorn (leeftijdsgroep 50 tot 74) blijkt dat 20 procent van de mannen en 11 procent van de vrouwen met een buikomvang boven de afkapwaarde voor buikvetzucht diabetes had. Daarnaast had 28 procent van de mannen en 25 procent van de vrouwen boven deze afkapwaarde voor buikomvang IGT of IFG. Door deze aanpak worden echter lang niet alle mensen met diabetes gevonden. Zesenveertig procent van de mannen en 29 procent van de vrouwen met diabetes had namelijk een buikomvang lager dan de afkapwaarde. Voor IGT of IFG waren deze percentages voor mannen en vrouwen respectievelijk 71 procent en 35 procent.

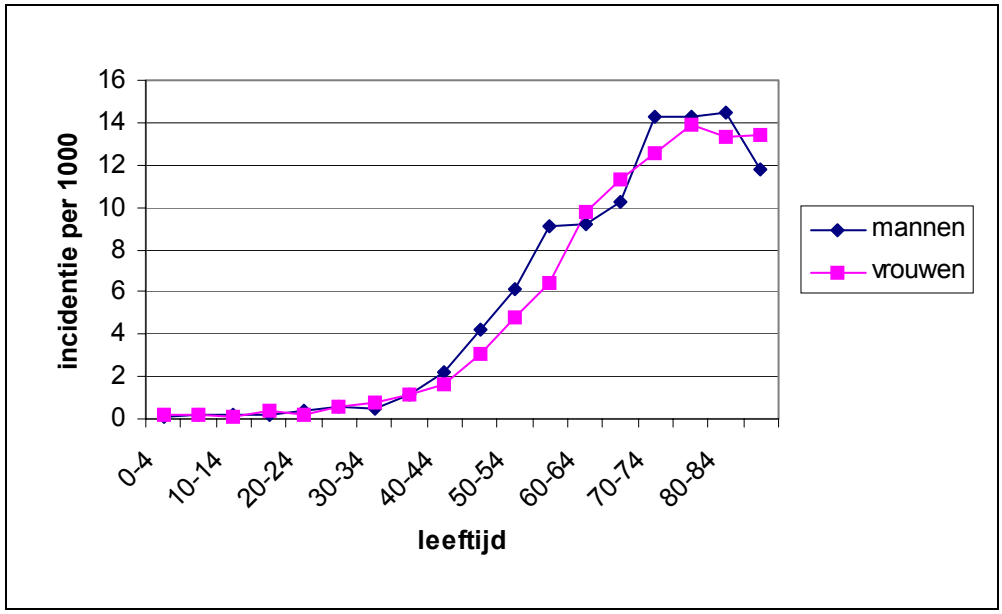
Mensen met overgewicht hebben een grote kans op het ontwikkelen van het zogenoemde metabool syndroom ook wel syndroom X genoemd.[66-68] Dit syndroom wordt gekenmerkt door een constellatie van metabole afwijkingen, die bijdragen aan hart- en vaatziekten, diabetes, galstenen en mogelijk sommige vormen van kanker. Indicatoren van het metabool syndroom zijn insulineresistentie, verminderde glucosetolerantie of verhoogde bloedglucose, abdominale obesitas, dyslipidemie, hoge bloeddruk en microalbuminurie.

Vanwege de wetenschappelijke discussie over de criteria voor metabool syndroom vindt de commissie het te vroeg om metabool syndroom als ingang voor screening te nemen. De indicatoren van het metabool syndroom maken echter wel duidelijk dat mensen met overgewicht en obesitas een clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten hebben, waarvan diabetes er een is. Juist deze clustering maakt het mogelijk om bij deze groep veel gezondheidswinst te behalen.[36]

6.1.2 Ouderen, allochtonen en mensen met diabetes in de familie

Ouderen

Ongeveer vanaf de leeftijd van 50 jaar vertoont de incidentie van diabetes een toename (zie figuur 2). Het aantal nieuwe gevallen ligt in die groep op ongeveer 3 per 1000. Dit aantal stijgt naar ongeveer 14 per 1000 op tachtigjarige leeftijd.[1]



Figuur 2 Incidentie van diabetes (per 1000) van mannen en vrouwen o.b.v. huisartsenregistratie 2000. Bron kompas RIVM [1].

Etnische groepen

De prevalentie van diabetes is onder groepen van de allochtone bevolking een factor 4 tot 5 hoger dan onder de autochtone bevolking.[6,9] De prevalentie voor Hindoestanen lijkt hoger te liggen dan voor Turken en Marokkanen, hoewel deze bevinding maar op één onderzoek gebaseerd is. Bij Turken en Marokkanen komt meer overgewicht voor dan bij autochtone Nederlanders.[6]

Nederlands onderzoek toont aan dat bij Turken en Marokkanen een slechte glycemische instelling twee keer zo vaak voorkomt als onder autochtonen.[69] Het blijkt niet zo eenvoudig te zijn om de bloedglucosewaarden te verlagen. Over de oorzaken hiervan is nog niet zoveel bekend. Daarentegen was de prevalentie van hoog cholesterol en hoge bloeddruk juist lager onder allochtonen.[70]

Mensen met diabetes in de familie

Mensen met diabetes in de familie hebben ongeveer een twee keer hogere kans dan de algemene bevolking om diabetes te ontwikkelen. Naast genetische factoren spelen ook omgevingsfactoren een rol.[5,7]

6.2 Conclusie doelgroepen

Vroege opsporing van diabetes bij ouderen, bij bepaalde etnische groepen, bij mensen met familieleden met diabetes en bij mensen met overgewicht of obesitas leidt tot efficiëntere detectie dan screening van de totale populatie. Omdat diabetes bij deze groepen vaker voorkomt, zijn om één diabetespatiënt te ontdekken twee tot vier keer minder mensen nodig die een screening moeten ondergaan.

Voor mensen met overgewicht is naast een efficiëntere opsporing ook efficiëntere behandeling mogelijk, vanwege de clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Screening in deze groep levert in potentie meer gezondheidswinst dan screening van de andere risicogroepen. Deze grotere gezondheidswinst is alleen te behalen als naast de bloedglucosewaarde ook andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten worden opgespoord en behandeld.

6.3 Tests voor de vroege opsporing

6.3.1 Beoordelingsmethode

In het ideale geval is een test in staat alle zieken aan te tonen zonder dat gezonde mensen een positieve testuitslag krijgen terwijl die onterecht is. De test die hiertoe het beste in staat is, wordt de gouden standaard genoemd. In veel gevallen is deze gouden standaard echter te invasief of te duur om in de dagelijkse praktijk toe te passen. Daarom wordt gezocht naar praktische alternatieven.

De gouden standaard voor diabetes is de Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT). De reden hiervoor is veeleer zijn lange staat van dienst dan zijn goede prestaties. In een onderzoek werd de test-hertest reproduceerbaarheid namelijk geschat op slechts 66 procent.[71] De OGTT wordt voor de klinische diagnose van diabetes dan ook niet meer vaak toegepast, maar nog wel in alle onderzoeken naar testeigenschappen van nieuwe diagnostische tests of onderzoek naar de screening op diabetes. Ondanks de beperkingen van deze gouden standaard worden de testeigenschappen van de verschillende screeningstests in dit hoofdstuk dan ook aan de hand hiervan bepaald. De voornaamste reden is dat de OGTT in het onderzoek naar andere screeningsmethoden ook vrijwel altijd als gouden standaard wordt gebruikt.

Met de OGTT wordt gemeten hoe snel en hoe goed endogeen geproduceerd insuline in staat is een exogene hoeveelheid glucose te verwerken. Bij de OGTT wordt na bepaling van de nuchtere glucosewaarde een oplossing van 75 gram glucose in 200 cc water toegediend. Twee uur na inneming wordt de bloedglucosewaarde bepaald. Boven een waarde van 11,1 mmol/l spreekt men van diabetes. Deze test is tamelijk belastend,

omdat men nuchter moet zijn en pas twee uur na het drinken van de glucosedrank bloed afgenomen wordt.

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de tests die mogelijk in aanmerking komen voor de vroege opsporing van diabetes. Gekozen is om alleen die onderzoeken te presenteren waarbij de onderzoekspopulatie bestond uit personen bij wie niet al eerder de diagnose diabetes was gesteld. Bij screening gaat het immers juist om de opsporing van nieuwe patiënten.

Bij het beoordelen van de tests is steeds gekeken naar de sensitiviteit en de specificiteit in vergelijking met de gouden standaard. Ook de positief en negatief voorspellende waarde zijn meegenomen. De sensitiviteit geeft het percentage mensen met diabetes weer dat terecht een positieve, dat wil zeggen afwijkende, uitslag heeft. De specificiteit geeft het percentage mensen zonder diabetes dat terecht een negatieve, dat wil zeggen niet-afwijkende, testuitslag heeft. De positief voorspellende waarde geeft aan welk deel van de mensen met een positieve test ook daadwerkelijk diabetes heeft. De negatief voorspellende waarde geeft aan welk deel van de mensen met een negatieve testuitslag terecht een negatieve test had en dus niet ziek is.

In een screeningssituatie zijn de positief en negatief voorspellende waarde van een diagnostische test anders dan in een klinische situatie. Deze testeigenschappen worden namelijk deels bepaald door de prevalentie van de ziekte. Deze is bij screening in het algemeen lager dan wanneer op basis van symptomen tot testen wordt besloten. De sensitiviteit en specificiteit worden daarentegen niet bepaald door het voorkomen van de ziekte in de populatie. Omdat in veel onderzoek niet precies duidelijk was wat de prevalentie was in de totale populatie, is standaard uitgegaan van een prevalentie van 6 procent om de positief en negatief voorspellende waarden te bepalen.

Hoe beoordeelt de commissie nu de tests die gebruikt kunnen worden voor screenen op diabetes? De mogelijkheden worden hieronder besproken.

6.3.2 Urinetests

Het nut van urinetests als screeningsmethode voor ongediagnosticeerde diabetes is beperkt. De sensitiviteit is namelijk laag, tussen 21 procent en 64 procent. De specificiteit is daarentegen hoog: meer dan 98 procent.[72-75]

6.3.3 Capillaire glucosebepaling

De glucosewaarde kan met een bloedglucosemeter bepaald worden door bloed uit haarvaten te nemen, bijvoorbeeld uit de vingertop. De test is daardoor gemakkelijk uit te voeren, niet duur en vrijwel vrij van risico en ongemak.

Er zijn niet veel onderzoeken gedaan waarbij een capillaire glucosebepaling is aangevuld met een OGTT voor de gehele populatie. De resultaten die er wèl zijn laten redelijke waarden voor de sensitiviteit en specificiteit zien. De gerapporteerde sensitiviteit lag tussen de 40 en 84 procent en de specificiteit tussen 66 en 98 procent.[76-78] De positief voorspellende waarde lag in deze onderzoeken tussen 11 en 47 procent en de negatief voorspellende waarde tussen 96 en 99 procent. In deze drie onderzoeken werd de glucosebepaling op een willekeurig tijdstip uitgevoerd. In Nederlands onderzoek waarbij een nuchtere capillaire glucosebepaling werd getest, zijn de hoogste waarden voor sensitiviteit en specificiteit gevonden, respectievelijk 84 en 98 procent.[79] De positief en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 73 en 99 procent.

6.3.4 Nuchtere plasmaglucosebepaling

Bij een nuchtere plasmaglucosebepaling moet iemand minstens acht uur geen calorieën hebben ingenomen. Verder is ook dit een gemakkelijk uit te voeren test, niet duur en vrijwel vrij van risico en ongemak.

In een overzichtsartikel van Engelgau blijkt dat de sensitiviteit ligt tussen 40 en 65 procent, afhankelijk van de afkapwaarde voor glucose. De specificiteit was groter dan 90 procent.[73] Australisch onderzoek laat een sensitiviteit van 73 procent zien bij een afkapwaarde van 7,0 mmol/l en een specificiteit van 98 procent.[80] De positief voorspellende waarde lag voor deze onderzoeken tussen 20 en 70 procent, terwijl de negatief voorspellende waarde 96 tot 98 procent bedroeg. Uit verschillend onderzoek blijkt dat bij testen van nuchter plasmaglucose een deel van de patiënten gemist wordt dat met een 2-uurs glucosebepaling van een OGTT wèl wordt ontdekt. Daar staat tegenover dat door het testen van nuchter plasmaglucose ook weer patiënten ontdekt worden die met een 2-uurs glucosebepaling van een OGTT gemist worden. De verklaring hiervoor is dat door de gehanteerde definitie van diabetes (zie hiervoor paragraaf 2.4) een verhoogde waarde voor de 2-uurs glucosebepaling van een OGTT niet in alle gevallen aanwezig hoeft te zijn voor de diagnose diabetes. De mate waarin mensen wel met een nuchtere glucosebepaling maar niet met een 2-uurs glucosebepaling van de OGTT als diabetespatiënt worden gediagnosticeerd varieert in verschillende populaties.[81]

6.3.5 HbA1c

De HbA1c-waarde, een maat voor de hoeveelheid geglyceerd hemoglobine, wordt in de huidige klinische praktijk gebruikt om de mate van glycemische controle tijdens een behandeling te beoordelen. Deze waarde wordt echter niet gebruikt voor het stellen van de diagnose, hoewel klinische onderzoeken hebben aangetoond dat er een sterke correla-

tie is tussen de concentratie van geglyceerd hemoglobine en het gemiddelde bloedglucoseniveau gedurende de voorliggende een tot drie maanden.

In een meta-analyse van tien onderzoeken met de OGTT als gouden standaard, was op basis van de statistische benadering de sensitiviteit van testen met HbA1c om diabetes vroeg op te sporen 66 procent en de specificiteit 98 procent.[82] De positief voorspellende waarde voor deze onderzoeken lag tussen 25 en 97 procent. De negatief voorspellende waarde bedroeg 96 tot 99 procent. Recenter Amerikaans onderzoek laat soortgelijke testeigenschappen zien bij een afkapwaarde voor HbA1c van 6,1 procent.[83]

Bepaling van de HbA1c-waarde heeft als voordeel dat daaraan wordt afgelezen of glycemische controle voldoende is. Als mensen bij een OGTT wel een verhoogde waarde of verhoogd nuchtere bloedglucosewaarde hebben, maar geen verhoogde HbA1c-waarde laten zien, dan is medicamenteuze behandeling niet aangewezen. Ook is het dan de vraag of de diagnose diabetes wel gesteld moet worden. Deze mensen zouden immers behandeld worden door middel van voedingsadviezen en bewegingsadviezen. Davidson en collega's toonden aan dat 60 procent van de diabetespatiënten die waren gediagnosticeerd op basis van nuchtere bloedglucosewaarden normale Hb1Ac-waarden hadden.[84] Zij stellen daarom een alternatieve manier van diagnosticeren van diabetes voor.

Een groot nadeel van HbA1c-waarde als screeningstest is dat de standaardisatie van referentiewaarden voor de HbA1c-bepalingen onvoldoende is.

6.3.6 *Nog meer tests*

Onderzoek van Stern en collega's laat zien dat een statistisch model met daarin opgenomen sekse, etniciteit, nuchtere bloedglucosewaarde, bloeddruk, HDL-cholesterol, BMI en familiegeschiedenis van diabetes, beter diabetes voorspelde dan alleen de OGTT.[85] Baan en collega's toonden aan dat met behulp van een statistisch model met daarin gegevens die standaard in een huisartsenpraktijk beschikbaar zijn, mensen met type 2 diabetes efficiënter kunnen worden opgespoord dan met een OGTT. Ook bij deze methode wordt een aantal gevallen van diabetes gemist.[5] Bij een afkapwaarde van het model van groter dan 6 bedroeg de sensitiviteit 78 procent, de specificiteit 55 procent en de positief voorspellende waarde 8 procent. Van de foutpositieven bleek 14,7 procent IGT te hebben.

In Nederland is ook gewerkt met een tweestapsprocedure bij screening. In Hoorn werd eerst een vragenlijst ingevuld en werd vervolgens voor een deel van de deelnemers op een van de bovengenoemde manieren getest. Een nadeel van deze aanpak is dat onbekend is wat de sensitiviteit en specificiteit van de vragenlijst is. In het begin van de Hoorn-studie zijn de testeigenschappen van de risicovragenlijst bepaald. De sensitiviteit was 72 procent en de specificiteit 56 procent.[86] Vervolgens is ook de Cambridge Risk

Score toegepast.[87] Sensitiviteit en specificiteit van deze risicoscore zijn respectievelijk 73 procent en 52 procent, waarbij de OGTT de gouden standaard is.[45]

De sensitiviteit voor de vragenlijst van de 'American Diabetes Association' was in een onderzoek van Rolka en collega's 75 procent, maar de specificiteit was veel lager, namelijk 51 procent. De vragenlijst gecombineerd met de afkapwaarde voor capillair bloed van 6,67 mmol/l (120 mg/dl), had een sensitiviteit van 58 procent en een specificiteit van 94 procent.[78]

6.4 Tests voor de vroege opsporing van een voorstadium van diabetes

Om *Impaired Glucose Tolerance* (IGT), een voorstadium van diabetes, vast te stellen is een Orale Glucose Tolerantie Test (OGTT) nodig. Dat is een tamelijk belastende test, en daarom niet onmiddellijk geschikt voor toepassing bij screening. Maar hem niet toepassen heeft ook nadelen. Wanneer de OGTT geen onderdeel uitmaakt van een screeningsprocedure wordt IGT namelijk niet opgespoord. In onderzoek is juist bij mensen met IGT grote gezondheidswinst aangetoond door onder meer leefstijladviezen te geven.[48,88]

Een alternatief is testen door de nuchtere glucosewaarde te bepalen. Dan zullen mensen met nuchtere bloedglucosewaarden worden opgespoord die tussen 6,1 en 7,0 mmol/l liggen (*Impaired Fasting Glucose*, IFG). Ook dit wordt als een voorstadium van diabetes beschouwd.

Met dit alternatief wordt een deel van de mensen met IGT nog steeds niet opgespoord. Niet alle mensen met IFG voldoen namelijk aan de definitie voor IGT en vice versa. Uit onderzoek blijkt dat de sensitiviteit voor IFG om IGT te voorspellen 33 procent en de specificiteit 92 procent voor mannen is (respectievelijk 23 en 94 procent voor vrouwen).[78] De positief voorspellende waarde was slechts 13 en 19 procent voor respectievelijk mannen en vrouwen. Dit komt goed overeen met de resultaten uit de DECODE-studie, waar de sensitiviteit 29 procent bedroeg.[89]

Over de gezondheidswinst die behaald kan worden door het opsporen van IFG is het laatste woord nog niet gezegd. Het lijkt erop dat IFG minder samenhangt met cardiovasculaire sterfte dan IGT.[90] Dit wordt echter tegengesproken door Noors onderzoek, dat aantoont dat mensen met relatief hoge nuchtere bloedglucosewaarden die nog wel in de normale range vielen, vaker stierven aan cardiovasculaire oorzaken.[91] In een rapportage van de 'International Diabetes Federation' wordt gesteld dat IGT en IFG beide in gelijke mate geassocieerd zijn met een verhoogde kans op diabetes, maar dat IGT een sterkere relatie heeft met hart en vaatziekten.[92]

De gezondheidswinst die te behalen is als mensen met IGT intensief begeleid worden is bestudeerd bij mensen met overgewicht.[47,48] Wordt screening gericht op mensen met overgewicht, dan worden bij gebruik van de nuchtere bloedglucosebepaling alleen mensen met IFG opgespoord . Door intensieve begeleiding van deze laatste groep is

waarschijnlijk eveneens gezondheidswinst te behalen.[92] De commissie acht het van groot belang door onderzoek de grootte van de gezondheidswinst vast te stellen die in de praktijk behaald kan worden door intensieve begeleiding van mensen met IFG.

6.5 Conclusie screeningstests

Uit de beoordeling van de tests voor algemene screening blijkt dat de testeigenschappen matig zijn. De commissie hecht uiteraard belang aan de hoogst haalbare waarden voor sensitiviteit, specificiteit en positief voorspellende waarden. Daarnaast is belangrijk dat de test eenvoudig uit te voeren is. De capillaire bloedglucosebepaling (nuchter of willekeurig) en de nuchtere plasmaglucosebepaling voldoen het meeste aan deze voorwaarden. Omdat over de relatie met IGT meer bekend is bij de nuchtere glucosebepaling dan bij de vingerprik en daar ook mogelijkheden voor gezondheidswinst liggen, geeft de commissie de voorkeur aan de nuchtere glucosebepaling als screeningstest.

6.6 Screeningstests in relatie tot risicogroepen

Een alternatief voor algemene screening zou zijn om groepen met een verhoogd risico te screenen. Maar hoe identificeer je dan doelgroepen? Patiëntenbestanden van bijvoorbeeld de huisarts vindt de commissie niet de juiste ingang voor een populatiegerichte of hoogrisico-benadering van screening. Deze bestanden zullen namelijk voor een deel van de patiënten geen of verouderde informatie over het risicoprofiel bevatten. Het gebruik van vragenlijsten en computermodellen valt ook af, vanwege de lage specificiteit.

Met een meetlint kunnen mensen zelf eenvoudig de omvang van hun middel bepalen[93-95] en zo hun verhoogde kans op diabetes vaststellen. Dit zal naar de mening van de commissie de bereidheid voor deelname aan de screening vergroten. Het is ook gunstig voor de kosten van de screening.

Hoofdstuk 7

Conclusies en aanbevelingen

7.1 Nog geen algemene screening

De commissie acht algemene screening op diabetes op dit moment niet aangewezen. Daarvoor is nog te weinig bekend over de effectiviteit van screening voor het verminderen van gezondheidsschade en sterfte. Gerandomiseerd onderzoek, waarin het lot bepaalt wie tot de screenings- dan wel de controlegroep behoren, is niet uitgevoerd. Het ontbreken van dit soort onderzoek maakt dat er op dit moment onvoldoende argumenten zijn om screening op grote schaal in te voeren.

Screening zou voor de toekomst echter een veelbelovende interventie kunnen zijn. Diabetes is immers een ziekte die veel voorkomt. Jaarlijks komt er bovendien een groot aantal nieuwe patiënten bij. De ziekte is relatief eenvoudig op te sporen door het bepalen van de nuchtere glucosewaarde en er zijn duidelijke risicofactoren (overgewicht, ras en leeftijd). Daarnaast is er een goede behandeling van diabetes voorhanden, die gericht is op het normaliseren van het glucosegehalte en behandeling van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Zodoende kunnen microvasculaire en macrovasculaire complicaties voorkomen worden. Als screening effectief blijkt, zal de grootste gezondheidswinst te behalen zijn door het verminderen van macrovasculaire complicaties.[96] De meeste sterfte bij mensen met diabetes wordt namelijk door hart- en vaatziekten veroorzaakt.

De commissie wil benadrukken dat met dit advies niet beoogd wordt dat artsen, zoals huisartsen, internisten en cardiologen stoppen met de momenteel gebruikelijke werkwijze om het bloedglucosegehalte te bepalen bij mensen bij wie daar aanleiding voor is, vanwege hun risicoprofiel voor hart- en vaatziekten. Zij ziet dit als passende

zorg. Ook de opportunistische screening via de huisarts, zoals beschreven in de NHG-standaard, kan volgens de commissie worden voortgezet, hoewel ook hiervoor geldt dat de effectiviteit van deze screening niet wetenschappelijk is aangetoond.

Diabetes onder jongeren zou volgens de commissie vooral moeten worden teruggedrongen door middel van preventie van overgewicht door minder energieopname en meer bewegen. Zij sluit hiermee aan bij het advies van de Gezondheidsraad over overgewicht en obesitas.[32]

7.2 Advies voor wetenschappelijk onderzoek naar screening

In hoeverre screening op diabetes effectief is in termen van verminderde morbiditeit en sterfte is niet bekend. Gezien de potentiële winst, die aanzienlijk is, en gezien de kosten die gepaard gaan met screening, acht de commissie een vergelijkende studie naar de effecten van screening op korte termijn noodzakelijk.

De methodologisch meest valide en aantrekkelijke optie daarvoor is het gerandomiseerd onderzoek. De commissie adviseert om het onderzoek in eerste instantie te beperken tot screenen van een hoogrisicogroep. Omdat in een hoogrisicogroep diabetes vaker voorkomt, kunnen de grootte van de onderzoeksgroep en daarmee de kosten van het onderzoek aanzienlijk beperkt worden.

De voorkeur gaat daarbij om diverse redenen uit naar mensen met een grote middelomtrek. Ten eerste komt diabetes bij mensen met overgewicht of obesitas, afhankelijk van de mate van overgewicht, 2 tot 27 keer vaker voor. Daarnaast is overgewicht of obesitas simpel zelfstandig vast te stellen door de buikomvang te meten. Dit beperkt de kosten en vergroot de uitvoerbaarheid. Een derde, belangrijke reden is dat diverse risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij mensen met overgewicht geclusterd zijn. Als gevolg daarvan is bij deze mensen potentieel een grotere gezondheidswinst te behalen door vroege opsporing.

Om al deze redenen meent de commissie dat er spoedig een vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van screening moet worden uitgevoerd, met bovengenoemde hoogrisicogroep als onderwerp. Dit onderzoek is relatief gemakkelijk uitvoerbaar via de eerstelijns gezondheidszorg of de GGD. De eerste stap is dat mensen met overgewicht die deelnemen aan de screening zelf hun buikomvang opmeten. Is de buikomvang te hoog, dan wordt via een laboratorium vervolgens de bloedglucosewaarde bepaald. Mensen met diabetes en mensen met een voorstadium van diabetes worden daarna door de huisarts begeleid en behandeld. Daarbij zijn ook een gezondere leefstijl, het verminderen van hoge bloeddruk en het verbeteren van de vetverdeling in het bloed belangrijke doelen.

Een andere mogelijkheid is om bij alle mensen met een grote buikomvang meerdere risicofactoren voor hart- en vaatziekten te bepalen. Dit vanwege de clustering van deze

risicofactoren bij mensen met overgewicht en de potentiële gezondheidswinst. Naast bepaling van het bloedglucosegehalte dienen dan ook de bloeddruk en de vetverdeling in het bloed bepaald te worden. De behandeling bestaat ook hier uit het bevorderen van een gezonde leefstijl, het verlagen van bloedglucosegehalte en bloeddruk en het verbeteren van de vetverdeling in het bloed. De commissie, zich realiserend dat dit onderzoek verder reikt dan de vraagstelling van de staatssecretaris, verwacht dat met deze aanpak nog meer gezondheidswinst te behalen is. Ook de effectiviteit van deze optie, die meer gericht is op de preventie van hart- en vaatziekten dan diabetes, zou nader onderzocht kunnen worden.

De commissie heeft een aantal contouren van wetenschappelijk onderzoek naar screening op diabetes uitgewerkt in bijlage D. Daarin wordt duidelijk dat op relatief eenvoudige wijze aangetoond kan worden wat de effectiviteit van screening op diabetes is.

7.3 Evaluatie van het onderzoek

De commissie acht het van groot belang om screening op diabetes bij mensen met overgewicht en obesitas goed te evalueren, zodat hieruit conclusies getrokken kunnen worden over de gezondheidswinst, maar ook om de nadelen en de kosten in kaart te brengen. Deze evaluatie moet daarnaast laten zien in welke mate het effect dat in trials behaald wordt ook in de praktijk te behalen is. Hoeveel mensen zullen deelnemen? Lukt het in de praktijk om mensen aan te zetten tot gezonder eten en meer bewegen? Zijn de patiënten genoeg therapietrouw om hun risicoprofiel gunstig te beïnvloeden? Vermindert het aantal hartaanvallen en beroertes en de sterfte?

Een antwoord op deze vragen zal een grote bijdrage leveren aan de vraag of ook in de algemene populatie gescreend moet worden op diabetes en/of andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Deze kennis kan dan in de toekomst gebruikt worden om te besluiten over screening in de algemene bevolking of in andere hoogrisicogroepen.

Literatuur

1 Gijsen R, Baan C, Feskens E. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? 2003. Bilthoven RIVM. Internet: <http://www.nationaalkompas.nl> Gezondheidstoestand\Ziekten en aandoeningen\Endocriene-, voedings- en stofwisselingsziekten en immuniteitsstoornissen\Diabetes mellitus.

2 Wiersma TJ, Heine RJ, Rutten GE. [Summary of the practice guideline 'Diabetes mellitus type 2' (first revision) of the Dutch College of General Practitioners]. Ned Tijdschr Geneeskd 1999; 143(33): 1688-1691.

3 Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ et al. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. Diabetes Care 1995; 18(9): 1270-1273.

4 Stolk RP, Pols HA, Lamberts SW, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and hyperinsulinemia in an elderly population. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol 1997; 145(1): 24-32.

5 Baan CA, Ruige JB, Stolk RP, Witteman JC, Dekker JM, Heine RJ et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. Diabetes Care 1999; 22(2): 213-219.

6 Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147(28): 1362-1366.

7 Elbein SC, Hoffman MD, Bragg KL, Mayorga RA. The genetics of NIDDM. An update. Diabetes Care 1994; 17(12): 1523-1533.

8 Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med 2001; 161(13): 1581-1586.

9 Middelkoop BJ, Kesarlal-Sadhoeram SM, Ramsaransing GN, Struben HW. Diabetes mellitus among South Asian inhabitants of The Hague: high prevalence and an age-specific socioeconomic gradient. Int J Epidemiol 1999; 28(6): 1119-1123.

10 de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. JAMA 2001; 285(16): 2109-2113.

11 Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 2003; 78(4): 447-456.

12 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. Diabetes Care 1979; 2(2): 120-126.

13 Koek HL, Van Leest LATM, Verschuren WMM, Bots ML. Hart- en vaatziekten in Nederland 2003, cijfers over leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Nederlandse Hartstichting; 2003.

14 Guillausseau PJ, Massin P, Charles MA, Allaguy H, Guvenli Z, Virally M et al. Glycaemic control and development of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a longitudinal study. Diabet Med 1998; 15(2): 151-155.

15 Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992; 15(7): 815-819.

16 Arun CS, Ngugi N, Lovelock L, Taylor R. Effectiveness of screening in preventing blindness due to diabetic retinopathy. Diabet Med 2003; 20(3): 186-190.

17 Backlund LB, Algvere PV, Rosenqvist U. New blindness in diabetes reduced by more than one-third in Stockholm County. Diabet Med 1997; 14(9): 732-740.

18 Harris MI. Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem. Diabetes Care 1998; 21 Suppl 3: C11-C14.

19 Vinik AI, Vinik E. Prevention of the complications of diabetes. Am J Manag Care 2003; 9(3 Suppl): S63-S80.

20 Statius Muller I, de Grauw WJC, van Gerwen WHEM, Bartelink ML, van den Hoogen HJM, Rutten GEHM. Incidentie van voetulcera en amputaties bij diabetes-mellitus-type-2-patiënten in de huisartspraktijk, regio Nijmegen 1993-1998. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147(13): 607-611.

21 de Sonnaville JJ, Colly LP, Wijkel D, Heine RJ. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. Diabetes Res Clin Pract 1997; 35(2-3): 149-156.

22 Reenders K, de Nobel E, van den Hoogen HJ, Rutten GE, van Weel C. Diabetes and its long-term complications in general practice: a survey in a well-defined population. Fam Pract 1993; 10(2): 169-172.

23 Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999; 354(9179): 617-621.

24 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(2): 233-240.

25 de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. Diabetologia 1999; 42(8): 926-931.

26 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352(9131): 837-853.

27 Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA et al. Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. Am J Epidemiol 1997; 145(7): 614-619.

28 Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994; 17(9): 961-969.

29 Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995; 122(7): 481-486.

30 Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB. Increased incidence of diabetes mellitus in relation to abdominal adiposity in older women. J Clin Epidemiol 1991; 44(3): 329-334.

31 Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus in a cohort study of middle aged men. BMJ 1997; 314(7090): 1311-1317.

32 Gezondheidsraad. Overgewicht en obesitas. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: publicatie nr 2003/07.

33 Rose G. Sick individuals and sick populations. Int J Epidemiol 1985; 14(1): 32-38.

34 WHO. The World Health Report 2002. Reducing Risks and Promoting Healthy Life. Geneve: 2002

35 Baan CA, Feskens EJ. [Prevention of diabetes mellitus type 2]. Ned Tijdschr Geneeskd 2001; 145(35): 1677-1680.

36 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003; 348(5): 383-393.

37 Niessen LW, Dijkstra R, Hutubessy R, Rutten GE, Casparie AF. Lifetime health effects and costs of diabetes treatment. Neth J Med 2003; 61(11): 355-364.

38 Jarrett RJ. Duration of non-insulin-dependent diabetes and development of retinopathy: analysis of possible risk factors. Diabet Med 1986; 3(3): 261-263.

39 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361(9374): 2005-2016.

40 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342(3): 145-153.

41 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317(7160): 703-713.

42 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet 2000; 355(9200): 253-259.

43 Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44(2): 156-163.

44 Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes Care 2003; 26(9): 2604-2608.

45 Spijkerman A, Griffin S, Dekker J, Nijpels G, Wareham NJ. What is the risk of mortality for people who are screen positive in a diabetes screening programme but who do not have diabetes on biochemical testing? Diabetes screening programmes from a public health perspective. J Med Screen 2002; 9(4): 187-190.

46 Spijkerman AM, Adriaanse MC, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM et al. Diabetic patients detected by population-based stepwise screening already have a diabetic cardiovascular risk profile. Diabetes Care 2002; 25(10): 1784-1789.

47 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346(6): 393-403.

48 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18): 1343-1350.

49 DEHKO. Programme for the prevention of type 2 diabetes in Finland 2003-2010. Jyvaskyla: Finnish Diabtes Association; 2003.

50 Mensink M, Blaak EE, Corpeleijn E, Saris WH, De Bruin TW, Feskens EJ. Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance. Obes Res 2003; 11(12): 1588-1596.

51 Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2001; 161(13): 1653-1659.

52 The cost-effectiveness of screening for type 2 diabetes. CDC Diabetes Cost-Effectiveness Study Group, Centers for Disease Control and Prevention. JAMA 1998; 280(20): 1757-1763.

53 Chen TH, Yen MF, Tung TH. A computer simulation model for cost-effectiveness analysis of mass screening for Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2001; 54 Suppl 1: S37-S42.

54 Lee DS, Remington P, Madagame J, Blustein J. A cost analysis of community screening for diabetes in the central Wisconsin Medicare population (results from the MetaStar pilot project in Wausau). WMJ 2000; 99(3): 39-43.

55 Hoerger TJ, Harris R, Hicks KA, Donahue K, Sorensen S, Engelgau M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2004; 140(9): 689-699.

56 de Koning HJ, van Ineveld BM, van Oortmarssen GJ, de Haes JC, Collette HJ, Hendriks JH et al. Breast cancer screening and cost-effectiveness; policy alternatives, quality of life considerations and the possible impact of uncertain factors. Int J Cancer 1991; 49(4): 531-537.

57 van den Akker-van Marle ME, van Ballegooijen M, van Oortmarssen GJ, Boer R, Habbema JD. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: comparison of screening policies. J Natl Cancer Inst 2002; 94(3): 193-204.

58 Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. Diabetes Care 2002; 25(12): 2238-2243.

59 Hanninen J, Takala J, Keinanen-Kiukaanniemi S. Quality of life in NIDDM patients assessed with the SF-20 questionnaire. Diabetes Res Clin Pract 1998; 42(1): 17-27.

60 Koopmanschap M. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. Diabetologia 2002; 45(7): S18-S22.

61 Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(3): 458-463.

62 Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. Lancet 1998; 351(9106): 853-856.

63 Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. J Intern Med 2003; 254(6): 555-563.

64 Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med 2000; 160(14): 2117-2128.

65 Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004; 363(9403): 157-163.

66 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52(5): 1210-1214.

67 Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab 2002; 28(5): 364-376.

68 Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care 2003; 26(3): 575-581.

69 Kriegsman D, van Langen J, Valk G, Stalman W, Boeke K. Hoge prevalenties van diabetes mellitus type 2 bij Turken en Marokkanen. Huisarts en Wet 2003; 46(7): 363-368.

70 Van Leest LATM, van Dis SJ, Verschuren WMM. Hart- en vaatziekten bij allochtonen in Nederland. Een cijfermatige verkenning naar leefstijl- en risicofactoren, ziekte en sterfte. Bilthoven: 2002: RIVM-rapportnummer 261858006/2002.

71 Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC et al. The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. Ann Clin Biochem 1998; 35 (Pt 1): 62-67.

72 Davies MJ, Williams DR, Metcalfe J, Day JL. Community screening for non-insulin-dependent diabetes mellitus: self-testing for post-prandial glycosuria. Q J Med 1993; 86(10): 677-684.

73 Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2000; 23(10): 1563-1580.

74 Friderichsen B, Maunsbach M. Glycosuric tests should not be employed in population screenings for NIDDM. J Public Health Med 1997; 19(1): 55-60.

75 Hanson RL, Nelson RG, McCance DR, Beart JA, Charles MA, Pettitt DJ et al. Comparison of screening tests for non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1993; 153(18): 2133-2140.

76 Engelgau MM, Thompson TJ, Smith PJ, Herman WH, Aubert RE, Gunter EW et al. Screening for diabetes mellitus in adults. The utility of random capillary blood glucose measurements. Diabetes Care 1995; 18(4): 463-466.

77 Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimaki A, Kivela SL. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. Scand J Clin Lab Invest 1995; 55(1): 3-8.

78 Rolka DB, Narayan KM, Thompson TJ, Goldman D, Lindenmayer J, Alich K et al. Performance of recommended screening tests for undiagnosed diabetes and dysglycemia. Diabetes Care 2001; 24(11): 1899-1903.

79 Kruijshoop M, Feskens EJ, Blaak EE, De Bruin TW. Validation of capillary glucose measurements to detect glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus in the general population. Clin Chim Acta 2004; 341(1-2): 33-40.

80 Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Court, Cameron AJ, Sicree RA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Diabetes Care 2002; 25(5): 829-834.

81 Shaw JE, De Court, Boyko EJ, Zimmet PZ. Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. Diabetes Care 1999; 22(5): 762-766.

82 Peters AL, Davidson MB, Schriger DL, Hasselblad V. A clinical approach for the diagnosis of diabetes mellitus: an analysis using glycosylated hemoglobin levels. Meta-analysis Research Group on the Diagnosis of Diabetes Using Glycated Hemoglobin Levels. JAMA 1996; 276(15): 1246-1252.

83 Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Madsen R, Harris MI et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes in the U.S. population. Diabetes Care 2000; 23(2): 187-191.

84 Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. JAMA 1999; 281(13): 1203-1210.

85 Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? Ann Intern Med 2002; 136(8): 575-581.

86 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(4): 491-496.

87 Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. Diabetes Metab Res Rev 2000; 16(3): 164-171.

88 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359(9323): 2072-2077.

89 Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Diabetologia 1999; 42(6): 647-654.

90 Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care 1999; 22(6): 920-924.

91 Bjornholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J et al. Fasting blood glucose: an underestimated risk factor for cardiovascular death. Results from a 22-year follow-up of healthy nondiabetic men. Diabetes Care 1999; 22(1): 45-49.

92 Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002; 19(9): 708-723.

93 Huijbregts PPCW, Feskens EJM, Seidell JC. Diabetes mellitus en vetverdeling in het MORGEN project: een haalbaarheidsstudie. Bilthoven: RIVM; 1994: 528901010.

94 Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Chute CG, Litin LB, Willett WC. Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women. Epidemiology 1990; 1(6): 466-473.

95 Weaver TW, Kushi LH, McGovern PG, Potter JD, Rich SS, King RA et al. Validation study of self-reported measures of fat distribution. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20(7): 644-650.

96 Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2003; 138(3): 215-229.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Deelnemers hoorzitting en schriftelijke consultaties

D Handreiking voor een onderzoeksopzet

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 3 april 2003 schreef de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de volgende brief (POG/ZP 2.363.855) aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad:

Hierbij verzoek ik u mij een advies uit te brengen op het terrein van screening op diabetes mellitus II.

In het kader van de voorbereidingen van de nota preventiebeleid van mijn ministerie, en gelet op het gegeven dat de Tweede Kamer op 27 november 2002 het kabinet (motie Buijs, 28600 XVI) heeft verzocht om een plan van aanpak voor diabeteszorg waar vroegtijdige opsporing bij risicogroepen onderdeel van vormt, acht ik een nader advies gewenst. De motie Buijs treft u aan als bijlage.

Op 21 november 2002 heb ik het samenvattend rapport Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002 (VTV 2002, RIVM) in ontvangst genomen. Kernpunt uit het rapport is dat er de komende jaren fors geïnvesteerd moet worden in preventie. Doel is het realiseren van een hogere gezonde levensverwachting. Volgens het rapport zijn er zes ziekten waarvoor geldt dat zij een hoge ziektelast met zich meebrengen, hoge ziektekosten en maatschappelijke kosten èn waarvan het vóórkomen niet alleen aanzienlijk is maar bovendien ook stijgt. Diabetes mellitus is een van deze zes ziekten.

In december 2001 bracht de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RvZ) het advies “Volksgezondheid en zorg” uit. In dit advies wordt stilgestaan bij de gezondheidswinst die met preventie in de individuele gezondheidszorg te bereiken is. Het voorbeeld van preventie in de diabeteszorg krijgt daarbij de nodige aandacht. Ook de drie landelijke organisaties die bij diabetes mellitus betrokken zijn, te weten de Nederlandse Diabetes Federatie, de Diabetesvereniging Nederland en het Diabetes Fonds, hebben op de wereld diabetesdag 14 november 2002 aandacht gevraagd voor de sterke toename van diabetes. Zij legden daarbij het accent op risicofactoren, op het probleem van onderdiagnostiek en op de mogelijkheden om complicaties uit

te stellen en te voorkomen. Diabetes mellitus is verantwoordelijk voor ca. 2,5% van alle directe medische kosten in Nederland en veroorzaakt daarnaast aanzienlijke maatschappelijke kosten.

Beleidsdoel van het kabinet voor de komende jaren is meer gezonde levensjaren voor iedereen. Daarom is het noodzakelijk om de toename van ziektelast, van onder andere diabetes, af te remmen, bijvoorbeeld door ervoor te zorgen dat de incidentie en prevalentie van met name diabetes mellitus type II, alsmede van de complicaties van deze aandoening afnemen.

Een van de mogelijke instrumenten is het zo vroeg mogelijk identificeren van (de kans op) diabetes door vroegtijdige opsporing van (mensen met risicofactoren voor) diabetes.

In 1995 heeft de Gezondheidsraad een signalerend advies uitgebracht over screening op diabetes mellitus. In dat advies werd vastgesteld dat er, gelet op de actuele stand van de wetenschap, onvoldoende basis was voor screening op diabetes. Bovendien werd in het advies opgemerkt dat (nog) niet duidelijk was of een vroege diagnose de prognose van diabetespatiënten verbetert. Op basis van dat signalement is destijds geen screening op diabetes mellitus overwogen.

Ik verzoek u thans om een actualisering van de stand van de wetenschap aangaande de vroegtijdige opsporing van diabetes mellitus type II en verzoek u daarbij relevante ervaringen in andere landen te betrekken.

In het bijzonder verzoek ik u bij uw advisering de volgende thema's en vragen te betrekken:

- Is een vroegtijdige opsporing van (de kans op) de aandoening mogelijk, zinvol en kosteneffectief? Bij de vraag naar het nut van screening gaat het onder meer om de verwachte verbetering in prognose bij vroegtijdige opsporing. Daarbij is de aanname dat voor opgespoorde patiënten ook daadwerkelijk een adequaat begeleidings- en behandeltraject beschikbaar is, gericht op gedragsverandering, medicatie en monitoring.
- Wat zijn de eventuele ongunstige effecten van de invoering van screening?
- Hoe zou vroegtijdige opsporing in het huidige systeem van zorg vorm kunnen krijgen?
- Is aan te geven welke inspanningen geleverd moeten worden om de aandoening in aantal (nieuwe) ziektegevallen te beperken en hieraan een indicatie van kosten toe te voegen per gewonnen levensjaar vrij van de aandoening.

Uiteraard vetrouw ik erop dat u bij uw advisering ook de internationale ontwikkelingen op het terrein van diabetes mellitus in beschouwing neemt, mede ook in het licht van preventie van overgewicht.

Graag verneem ik van u wanneer ik uw advies tegemoet kan zien.

Hoogachtend,
de Staatssecretaris van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport,
w.g.
drs. Clémence Ross-van Dorp

Bijlage **B**

De commissie

- prof. dr JBL Hoekstra, *voorzitter*
  hoogleraar algemene inwendige geneeskunde; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- mw dr CA Baan, *adviseur*
  epidemioloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- mw E Denis-Thissen
  diabetesverpleegkundige; Universiteit Maastricht
- mw prof. dr Y van der Graaf
  hoogleraar klinische epidemiologie; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- mw drs P Groeneveld, *adviseur*
  Ministerie van VWS, Den Haag
- prof. dr RJ Heine
  hoogleraar diabetologie; VU medisch centrum, Amsterdam
- dr HJ de Koning
  arts-epidemioloog; Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- prof. dr SW Lamberts
  hoogleraar endocrinologie; Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- dr A Mosterd
  cardioloog; Meander Medisch Centrum, Amersfoort
- dr AH Mudde
  internist; Slingeland ziekenhuis, Doetinchem

- prof. dr GEHM Rutten
  hoogleraar diabetologie in de huisartsgeneeskunde; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr ir JC Seidell
  hoogleraar voeding en gezondheid; Vrije Universiteit en VU medisch centrum, Amsterdam
- mw dr PMM Beemsterboer, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Administratieve ondersteuning: R Aksel-Gauri
Lay-out: M Javanmardi

Bijlage **C**

Deelnemers hoorzitting en schriftelijke consultatie

Hoorzitting:

- dr HJ Aanstoot, kinderarts; Nederlandse Diabetes Federatie
- prof. dr TWA de Bruin, internist; Universiteit Maastricht (namens de commissie Cardiovasculair Risicomanagement van Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO)
- JJ Gillissen, Diabetes Vereniging Nederland
- AN Goudswaard, huisarts; Nederlands Huisartsen Genootschap
- dr EJC de Grauw, huisarts; Diabetes Huisartsen Advies Groep
- drs JT te Gussinklo, internist; Achmea (namens Zorg Verzekeraars Nederland)
- dr P van den Hombergh, huisarts; Landelijke Huisartsen Vereniging
- mw drs WH Kuper, Nederlandse Diabetes Federatie
- mw N Masurel, Eerste Associatie van Diabetes Verpleegkundigen
- JF van Santen, huisarts; Landelijke Huisartsen Vereniging
- H Seeger, Diabetes Vereniging Nederland
- mw C Vernooij, Diabetes Nutrition Organisation
- dr T Wiersma, huisarts; Nederlands Huisarts Genootschap

Schriftelijke consultatie:

- Achmea
- CZ
- MENZIS
- VGZ

Bijlage **D**

Handreiking voor een onderzoeksopzet

Randomisatie op individueel niveau levert de meeste zekerheid dat gerandomiseerde patiëntengroepen vergelijkbaar zijn ten aanzien van risico- en prognostische factoren. Bij grootsopgezette screeningsstudies leiden ze echter tot grote logistieke problemen vooral indien behandelaars (huisarts) ook in het project moeten worden betrokken. Een goed alternatief is de randomisatie op het niveau van de huisartspraktijk. De automatisering van de meeste huisartspraktijken maakt het bovendien mogelijk om de initiële karakteristieken van gescreenden en niet gescreenden te vergelijken en eventueel voor deze verschillen in de analyse te corrigeren. Een van de mogelijkheden om de effectiviteit van screening op diabetes te onderzoeken wordt hier geschetst.

Huisartspraktijken worden gerandomiseerd en de patiënten worden vervolgens aangeschreven en geïnformeerd. Nadat zij toestemming hebben gegeven voor deelname aan het onderzoek wordt de screeningsarm opgeroepen voor het bevolkingsonderzoek en de mensen in de controlegroep worden gevolgd zonder dat er screening op diabetes plaatsvindt. De screeningsprocedure begint met het versturen van een meetlint en een simpele vragenlijst aan de screeningsgroep. Vrouwen met een buikomvang hoger dan 88 en mannen met een buikomvang hoger dan 102 worden uitgenodigd om via een huisartsenlaboratorium de nuchtere bloedglucosewaarde te laten bepalen. De mensen met een waarde boven 6,1 mmol/l krijgen het advies zich bij de huisarts te melden. Zij ontvangen leefstijladviezen in de vorm van bewegings, voedings en stoppen met roken adviezen. De huisarts verleent de mensen met diabetes (nuchtere bloedglucose > 7, 0 mmol/l) de zorg die via de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap is vastgelegd. Dat wil zeggen dat naast behandeling van de verhoogde bloedglucosewaarden ook de

bloeddruk en de lipiden in het bloed worden bepaald en behandeld. Mensen met IFG (een nuchtere bloedglucose waarde tussen 6,1 en 7,0 mmol/l) worden op dezelfde manier behandeld, behalve voor wat betreft hun bloedglucosegehalte. Na ongeveer 5 jaar follow-up worden de lotgevallen in de screenings- en controlegroep vergeleken door een koppeling bij het CBS met de doodsoorzakenstatistiek en de ziekenhuisopnames. De uitkomstmaten zijn sterfte en het optreden van hartinfarct en beroerte.

Vanwege de prevalentie van diabetes die met name vanaf de leeftijd van 50 jaar sterk begint te stijgen en de vervroeging van de diagnose door screening meent de commissie dat de beginleeftijd ongeveer 40 jaar moet zijn. Als eindleeftijd heeft de commissie voorlopig 75 gekozen, maar het is goed mogelijk dat ook na die leeftijd het nog kosteneffectief is om te screenen op diabetes. Dit vergt nader onderzoek. Voor het bepalen van het screeningsinterval is de preklinische duur van groot belang. Deze preklinische duur wordt op ongeveer 10 jaar geschat en de verwachting is dat de diagnose door screening gemiddeld 5 jaar eerder gesteld kan worden. Mede op basis van de ervaring met ander screeningsonderzoek lijkt een preklinische duur van minder dan 3 jaar niet wenselijk. De commissie beveelt aan om in eerste instantie van een 3-jaars interval uit te gaan.

Het grote voordeel van deze opzet is dat het relatief eenvoudig is uit te voeren en goed antwoord geeft op de vraag waar zoveel behoefte aan is: Is screening op diabetes effectief in termen van mortaliteit en morbiditeit? Door koppeling met bestaande registraties en analyse op groepsniveau is geen follow-up op individueel niveau nodig. Daarnaast wordt op deze wijze het onderzoek in de dagelijkse praktijk ingepast waardoor de effectiviteit die in dit onderzoek gehaald wordt ook een goed beeld geeft van wat er praktisch te halen is (efficacy).

Het is mogelijk dat de mensen in de controlegroep alsnog in groten getale vragen om screening via de huisarts, waardoor de effectiviteit minder goed is vast te stellen. Door de screening niet via de huisarts maar via GGD-en te laten verlopen kan dit wellicht deels ondervangen worden. Via de GGD zullen de deelnemers uit de controlegroep niet direct gescreend kunnen worden. Zij moeten zich dan tot hun huisarts richten. Een voordeel van screening via de GGD-en is ook dat dan op individueel niveau kan worden gerandomiseerd.

Om een indruk te geven van de orde grootte voor het benodigde onderzoek heeft de commissie de onderzoeksopzet nog iets verder uitgewerkt. Om een risicoreductie van 10 procent betrouwbaar te kunnen aantonen zijn 100.000 mensen in de leeftijdsgroep van 40 tot 75 jaar in zowel de screenings- als controlegroep noodzakelijk. Uitgangspunt hierbij is dat 40 procent van de aangeschreven populatie tot de hoog risicogroep behoort[13] en hiervan 70 procent de vragenlijst retourneert. Van deze mensen (vrouwen

met een taille omtrek > 88 cm en mannen > 102 cm) zal weer ongeveer 70 procent gehoor geven aan de uitnodiging voor een nuchtere glucose bepaling. Geschat wordt dat 30 procent van deze mensen een nuchter glucose heeft van meer dan 6,1 mmol/l. De incidentie van het gecombineerde eindpunt (ziekenhuisopnames en sterfte aan hart- en vaatziekten) wordt in deze leeftijdsgroep geschat op 2 tot 3 procent per jaar.[13] Indien we aannemen dat een gemiddelde huisartspraktijk 2000 patiënten omvat en hiervan 37 procent 40 tot 75 jaar is, moeten 140 praktijken worden gerandomiseerd.

Mensen met overgewicht hebben een clustering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Alle mensen met overgewicht worden in het bovengenoemde onderzoek gemobiliseerd, maar hun bloeddruk en lipiden worden alleen behandeld in het geval ze diabetes blijken te hebben. Vermoedelijk is bij mensen met overgewicht maar zonder diabetes ook gezondheidswinst te behalen door behandeling van hoge bloeddruk, vetverdeling in het bloed en het geven van leefstijladviezen. Aangezien het niet de opdracht van de commissie was om zich over deze kwestie te buigen en voor gedetailleerde advisering hierover aanvullende expertise noodzakelijk is, geeft de commissie deze uitbreiding in overweging. Om hierover een besluit te nemen dient aanvullende onderbouwing plaats te hebben. Een suggestie van de commissie is om hierbij ook deskundigen te betrekken uit de commissie van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO die zich bezighoudt met een richtlijn op het gebied van Cardiovasculair Risicomanagement.

In het onderzoek zou dan naast nuchtere bloedglucose ook de bloeddruk en vetverdeling in het bloed bij iedereen met een te hoge buikomvang bepaald moeten worden. Het onderzoek is op relatief eenvoudige wijze uit te breiden. Op deze manier wordt er dan niet alleen gescreend op diabetes maar op risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Screening op deze risicofactoren zal naar verwachting voor een aanzienlijk deel van de deelnemers leiden tot behandeling. De effectiviteit van deze screening is volgens de commissie ook niet aangetoond.