De impact en haalbaarheid van screening en bijhorende aanpak van prediabetes in de afzonderlijke huisartsenpraktijk: een praktijkverbeterend project

Schreurs William, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Professor dr. Geert Goderis

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2018

Abstract

De impact en haalbaarheid van screening & bijhorende aanpak van prediabetes in de afzonderlijke huisartsenpraktijk: een praktijk verbeterend project.

Huisarts in opleiding: William Schreurs, Katholieke Universiteit Leuven. Contact: williamschreurs90@gmail.com
Academiejaar: 2017-2018
Promotor: Professor dr. Goderis Geert, Katholieke Universiteit Leuven.
Praktijkopleider: Ferro Silvio.

Inleiding: In de huisartsenpraktijk waar ik als Huisarts In Opleiding (HAIO) stage loop hebben we te maken met een diversiteit aan nationaliteiten en culturen. Er verschijnen dan ook geregeld patiënten op onze consultatie van Turkse of Marokkaanse origine. Door o.a. de manier van leven zien we in deze populatie relatief veel type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) voorbijkomen, vaak al op jonge leeftijd. De insulineresistentie (IR), die al lang vóór de hyperglycemie aanwezig is, is geassocieerd met abdominale obesitas, hypertensie, dyslipidemie, hyperuricemie en een verhoogde kans op trombose. Om deze problemen voor te zijn is het belangrijk om in te grijpen op een voorstadium van T2DM, namelijk prediabetes. Via een praktijkverbeterend project werd getracht om prediabetes in de huisartsenpraktijk op te sporen en te onderzoeken wat de invloed van interventies waren op verschillende (pre)diabetes parameters.

Onderzoeksvraag: Wat is de impact en haalbaarheid van screening en bijhorende aanpak op prediabetes in de huisartsenpraktijk?

Methode: Deze studie betrof een open label, randomized controlled, voor- en na studie met een geselecteerde groep patiënten op basis van een aantal criteria die d.m.v. loting in 2 groepen werden verdeeld. Het onderzoek vond in zijn geheel plaats in de huisartsenpraktijk Eisderbos te Maasmechelen alwaar ik als HAIO met 2 huisartsen de screening naar prediabetes patiënten gedaan heb in de periode 31 maart 2017 t/m 31 oktober 2017. Ten tijde van het onderzoek waren er in onze praktijk 5692 patiënten met een actief Globaal Medisch Dossier(GMD) .Alle asymptomatische patiënten met een actief GMD vanaf 40 jaar werden (mits goedkeuring van de patiënt) d.m.v. de FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) gescreend om zo het risico op T2DM in te schatten. Deelnemers met minimaal 7 punten werden aan een bloedname onderworpen met o.a. bepaling van HbA1c, nuchtere glycemie en nuchtere insuline. Tevens werd m.b.v. de HOMA-IR test de insulineresistentie (IR) berekend. De deelnemers die uiteindelijk voldeden aan de criteria van prediabetes werden d.m.v. loting gerandomiseerd in 2 groepen, waarbij groep 1 als interventie een Low Carbohydrate High Fat (LCHF) dieet had en waarbij groep 2 zowel een LCHF dieet alsmede metformine als interventie had. 6 maanden na start van de studie werd opnieuw een bloedname gedaan om het effect van de interventies op de (pre)diabetesparameters te evalueren.

Resultaten: Via screening werden uiteindelijk 131 prediabeten en 5 diabeten opgespoord. Uiteindelijk werden er 65 prediabeten geselecteerd,waarvan er 37 in groep 1 en 28 deelnemers in groep 2 belandden. In beide groepen trad er na 6 maanden een gemiddelde daling op van HbA1c, nuchtere glycemie, nuchtere insuline, IR én gewicht. Dit betrof een statistisch significante daling in beide groepen in het geval van HbA1c . De daling in nuchtere glycemie daarentegen was niet significant in beide groepen. Ook was er geen significant verschil in groep 1 betreffende nuchtere insuline en IR op T1 t.o.v. T0 waarneembaar, iets wat wel voor groep 2 gold. Bij het vergelijken van beide groepen was te zien dat er enkel een significant verschil was tussen groep 1 en 2 bij de parameters nuchtere insuline en IR op T0, doch dat significante verschil verdween na 6 maanden.

Conclusie: Een screening naar prediabetes lijkt geen overbodige luxe gezien het aantal gediagnosticeerde patiënten (n=131) in onze huisartsenpraktijk wat zich in een grijze zone tussen normoglycemie en T2DM bevindt. Hoewel het hier een relatief kleine studie betrof met de nodige beperkingen is er wel degelijk aangetoond dat zowel farmacologische als non-farmacologische interventies een (eventueel significante) verbetering van diabetesparameters kunnen bewerkstelligen en een (tijdelijke) halt kunnen toeroepen aan T2DM. Een langdurigere en nauwere opvolging met meer deelnemers zal echter essentieel zijn om de betrouwbaarheid en het lange termijn effect van deze interventies te beoordelen binnen de huisartsenpraktijksetting.

ICPC-codes:

- T90.01: Diabetes mellitus type 1
- T90.02 Diabetes mellitus type 2
- A91.05: Gestoorde glucosetolerantie

Inhoudsopgave

Abstract **2**

Dankwoord **4**

Afkortingenlijst **5**

1.Inleiding **6**

1.1Waarom gekozen voor dit onderwerp? 6
1.2 Epidemiologie 6
1.3. Klinisch belang van diagnosestelling prediabetes 6
1.4.Diagnostische criteria van prediabetes 7
1.5.Behandeling van prediabetes (en preventie/vertraging van T2DM) 8
2.**Doel en onderzoeksvraag** **10**

3.Methode **11**

3.1.Orienterend literatuuronderzoek 11
3.2. Studieopzet 12
3.3 Onderzoekspopulatie 13
3.3.1. Inclusiecriteria 13
3.3.2. Exclusiecriteria 14
3.4. Procedure 14
3.5. Selectie van de onderzoekspopulatie 14
3.6. Interventies 15
3.7. Statistische werkwijze 16
4. Ethische commissie **16**

5. Resultaten **16**

5.1. Algemene gegevens 16
5.2 Invloed van de interventies 16
5.3. Tabellen overzicht 17
5.4 Grafiekenoverzicht 23
5.5 Interview 24
6. Discussie **26**

6.1. Sterktes van de studie 26
6.2. Grijze zones van de studie 26
6.3. Limitaties van de studie 27
6.4. Implicaties voor de praktijk en suggesties voor de toekomst 28
7. Besluit **28**

8. Referenties **29**

9. Bijlages **32**

Bijlage 1. Goedgekeurd protocol 32
Bijlage 2. Gunstig advies ethisch comité 34
Bijlage 3. Statistische verwerking van de resultaten 35
Bijlage 4. Verandering in (pre-)diabetesparameters per deelnemer 46

Dankwoord

Allereerst gaat mijn dank uit naar alle deelnemers van deze studie. Zonder hen was het niet mogelijk geweest om dit praktijkverbeterend project te kunnen realiseren. Voorts gaat mijn dank uit naar mijn praktijkopleider Silvio Ferro waarmee ik samen op het idee gekomen ben om een masterthesis omtrent prediabetes te schrijven. Ook wil ik professor dr. Geert Goderis bedanken voor alle ondersteuning en adviezen. Ten slotte gaat mijn grootste dank uit naar mijn ouders die er altijd voor me zijn.

Afkortingenlijst

ADA: American Diabetes Association
ARR: Absolute Risico Reductie
BHB: serum betahydroxybutyraat
BMI: body mass index
FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score
GMD: globaal medisch dossier
HAIO: Huisarts In Opleiding
HDL: High density lipoprotein
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IDF: International Diabetes Federation
IR: Insulineresistentie
LCHF: Low Carbohydrate High Fat dieet
LDL: Low density lipoprotein.
MCHM: Medisch Centrum voor Huisartsen Maasmechelen
MESH: Medical Subject Headings
NHG: Nederlandse Huisartsen Genootschap
NICE: National Institue for health and Care Excellence
NNT: Number needed to threat
OGTT: Orale Glucose Tolerantie Test
RCT: Randomized Controlled Trial
T1DM: type 1 Diabetes Mellitus
T2DM: type 2 Diabetes Mellitus
WIV: Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid

1.Inleiding

1.1 Waarom gekozen voor dit onderwerp?

In de huisartsenpraktijk waar ik als Huisarts In Opleiding (HAIO) stage loop hebben we te maken met een diversiteit aan nationaliteiten en culturen, mede ingegeven door de mijnen die hier vroeger in dit gebied waren en die voor een grote bron van werkgelegenheid zorgden. Er verschijnen dan ook geregeld patiënten op onze consultatie van Turkse of Marokkaanse origine. Door o.a. de manier van leven zien we in deze populatie relatief veel type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) voorbijkomen, vaak al op jonge leeftijd[1]. Op groter vlak, in België en Nederland, is er de afgelopen tientallen jaren een stijging van T2DM, die vooral te wijten is aan de toegenomen welvaart met meer overgewicht, minder lichaamsbeweging en een langere levensverwachting. Om deze problemen voor te zijn is het belangrijk om in te grijpen op een voorstadium van T2DM, namelijk prediabetes (ook wel borderline diabetes genoemd).

1.2 Epidemiologie

In 2016 waren er in Nederland naar schatting 1.084.100 mensen met diabetes bekend bij de huisarts. Dat waren 564.700 mannen en 519.400 vrouwen (66,9 per 1.000 mannen en 60,5 per 1.000 vrouwen)[2]. Ongeveer 9% (mannen 10% en vrouwen 8%) van alle bekende diabetespatiënten in Nederland heeft type 1 Diabetes Mellitus (T1DM)[3] .In 2016 zijn in Nederland 73.900 nieuwe patiënten met diabetes bij de huisarts gediagnosticeerd. Het betrof 40.300 mannen en 33.600 vrouwen (4,8 per 1.000 mannen en 3,9 per 1.000 vrouwen)[2]. De cijfers over diabetes in België hebben hun beperkingen en zijn onvolledig. Diabetes wordt wel onderzocht in zeer specifieke gevallen (zorgtraject, conventie), maar er is nog geen register betreffende de prevalentie en de behandeling van diabetes. Volgens het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV) werd in 2014 de prevalentie van diabetes in België geraamd op 6,33% (bij 15-plussers).Naar schatting weet ⅓ van de patiënten met T2DM in België niet dat ze diabetes hebben. De prevalentie van diabetes in België is dus waarschijnlijk hoger[4] .De prevalentie van diabetes neemt wereldwijd toe. De International Diabetes Federation (IDF) verwacht dat tegen 2035 meer dan een half miljard mensen diabetes zullen hebben[1].Naast de groep mensen die diabetes hebben bevindt 6,5% van de volwassen bevolking zich in de 'grijze zone': een duidelijk gestoorde glucoseverwerking, maar waarvan de waardes nog niet voldoen aan de criteria van diabetes. Men spreekt ook wel van gestoorde glucosetolerantie of ‘prediabetes' [5]. Volgens schattingen ontwikkelt een- tot tweederde van de mensen met prediabetes binnen 6 jaar T2DM[6].

1.3 Klinisch belang van diagnosestelling prediabetes

Ongezonde eetgewoontes en een sedentaire levensstijl hebben een belangrijke impact op de ontwikkeling van T2DM[7]. Vaak blijft de ziekte jarenlang onopgemerkt, omdat de klassieke symptomen van hyperglycemie, zoals dorst en polyurie, in tegenstelling tot bij T1DM, weinig op de voorgrond treden[1]. De insulineresistentie (IR), die al lang vóór de hyperglycemie aanwezig is, is geassocieerd met abdominale obesitas, hypertensie, dyslipidemie, hyperuricemie en een verhoogde kans op trombose. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat deze clustering van risicofactoren, ofwel het metaboolsyndroom, het cardiovasculair risico aanzienlijk verhoogt[1]. Ingrijpen op het voorstadium van T2DM is dus, zoals eerder vermeld, essentieel. Het blijkt dat prediabetes geassocieerd wordt met meer cardiovasculaire schade in vergelijking met normoglycemie[8-9]. Nu is gebleken dat farmacologische interventies ,zoals metformine,helpen bij T2DM, maar deze zullen de ziekte niet

doen genezen. De huidige gezondheidszorg bij levensstijlgerelateerde ziektes is niet zozeer gericht op het omkeren van de oorzaak van de ziekte, maar eerder op het controleren van de ziekte door in te grijpen op de biochemische stappen in het lichaam (zoals gluconeogenese door metformine of insuline secretie door sulfonylureas)[10] . T2DM wordt gekenmerkt door een staat waarbij er een lang bestaande IR is met een compenserende hyperinsulinemie en een bepaalde mate van gestegen plasma glucose[7]. Volgens meerdere bronnen dient IR als een soort van beschermingsmechanisme van het lichaam, hoewel dat beschermingsmechanisme bijwerkingen als obesitas, inflammatie en gestoorde insuline secretie heeft[11]. Neem nu het voorbeeld van een insulinoma, een goedaardige pancreastumor. Bij deze insulinoma zien we een continue grote hoeveelheid secretie van insuline in de afwezigheid van een significante ziekte. Het lichaam reageert daarop door stapsgewijs resistent te worden aan de insuline. Zou het lichaam dit niet doen leidt dit onherroepelijk tot ernstige hypoglycemie met de dood uiteindelijk tot gevolg. Het lichaam ontwikkelt dus een vorm van homeostase. Een manier om deze hyperinsulinemie tegen te gaan lijkt dus intuïtief gevonden te moeten worden in de vorm van minder suikers aan de voeding toe te voegen[12].

Er is steeds meer wetenschappelijk bewijs dat mensen beter kunnen worden van levensstijlaanpassingen (zoals voeding, beweging, ontspanning en slaap) waardoor minder medicatie nodig is en betere bloedwaardes gerealiseerd worden. Complete genezing kan enkel optreden wanneer er dus nog geen complicaties opgetreden zijn en de beta-cel functie van de pancreas nog intact is [10,13].

Als dit ‘’genezende’’ bewijs geldt voor patiënten met T2DM, dan zal dit ongetwijfeld ook in de preventieve setting gelden voor prediabetes patiënten.

1.4 Diagnostische criteria van prediabetes

Prediabetes wordt dus gedefinieerd als een gestoorde glucose tolerantie, gestoorde nuchtere glucose en/of gestegen HbA1c, maar waarbij de bloedwaardes nog niet voldoen aan de diagnostische criteria van diabetes[8] **.**
Volgens de American Diabetes Association (ADA) kan men van prediabetes spreken wanneer aan minimaal een van de onderstaande criteria voldaan wordt :

1. **HbA1c tussen de 5,7 en 6,4 %**
2. **nuchtere glycemie tussen 100-125 mg/dL.**
3. **2 uur post-prandiale glucose concentratie tussen 140 en 200 mg/dL (gestoorde glucose tolerantie) na ingestie van 75 gram glucose [8,14].**

Het 3e criterium, de post-prandiale glucose concentratie, wordt bepaald met de orale glucose tolerantietest (OGTT). Deze test wordt gezien als gouden standaard. Vergeleken met de OGTT heeft HbA1c een sensitiviteit van 49 % en een specificiteit van 79 %, wat wil zeggen dat het 49 % van de patiënten met een positieve OGTT zal detecteren en dat bij een normale OGTT 79 % van de patiënten eveneens een normale HbA1c zal hebben. (ter vergelijking: nuchtere glycemie heeft een sensitiviteit van 25 % en een specificiteit van 94 % wanneer deze test vergeleken wordt met de OGTT)[14].
Desondanks wordt deze test in de praktijk niet aangeraden voor systematisch gebruik omdat hij omslachtig is, onder strikt gestandaardiseerde voorwaarden dient te verlopen en weinig reproduceerbaar is[1]. Voorts is er ook een model wat de mate van IR berekent: HOMA-IR test. HOMA-IR is de afkorting van Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (oftewel HOMA IR). De IR

wordt berekend aan de hand van 2 parameters: nuchtere glucose en nuchtere insuline. Met dit model kan in een vroeg stadium de mate van IR worden ingeschat. Het is daarmee een waardevolle aanvulling op de bepaling van nuchtere glucose die pas in een veel later stadium een verstoorde glucosehuishouding registreert. Met behulp van de HOMA-IR test kan dus nog vóór het stadium van prediabetes worden vastgesteld of er sprake is van IR en een verminderde beta-celfunctie van de pancreas[15].Men spreekt overigens van een gestoorde nuchtere insuline bij bloedwaardes vanaf 173 pmol/L[16].

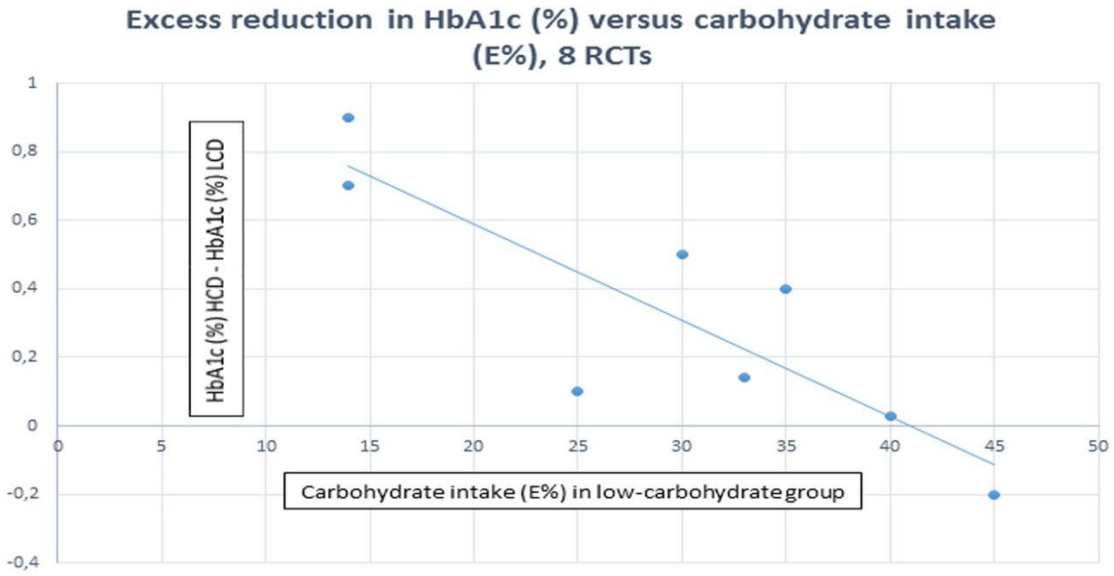
Het blijkt overigens dat er weinig concordantie is tussen de parameters nuchtere glycemie en HbA1c[9]. Zo is er vaak al een stijging van HbA1c of IR (gepaard met dus stijging van het cardiovasculair risico) terwijl de nuchtere glycemie en OGTT nog lange tijd normaal is, en dat dit gestegen risico vergelijkbaar is met T2DM patiënten[9]. Nuchtere glycemie wordt door de ADA als eerste keuze naar voren gebracht, aangezien het een eenvoudige en goedkope test is. Nadeel is dat stress of een tussentijdse ziekte de glycemie tijdelijk kan doen stijgen. HbA1c is een minder gevoelige test en duurder, doch het vereist geen nuchtere toestand en weerspiegelt de gemiddelde suikerwaarde over een periode van 2-3 maanden. De redenen waarom HbA1c een minder gevoelige test is komt doordat het minder betrouwbaar te interpreteren is bij aanwezigheid van anemie, recent bloedverlies, hemo- globinopathieën, zwangerschap of recente transfusie. Daarom wordt HbA1c niet als eerste keuze aangeraden[1] . HbA1c, wat de waarde representeert van versuikerde rode bloedcellen, blijkt bij stijging (hyperglycemie) ervoor te zorgen dat de gemiddelde levensduur van rode bloedcellen (normaal ongeveer 120 dagen) zal dalen[17]. Hierdoor kan er door een daling in rode bloedcellen de HbA1c onderschat worden en vals normaal zijn, zoals ook bij anemie het geval is. Eveneens kunnen er tussen etnische populaties verschillen in HbA1c waardes voorkomen. Zo blijkt de HbA1c waarde bij niet-diabetes patiënten hoger te zijn bij zwarten, Aziaten en Latino's wanneer we dit vergelijken met blanke personen[18]. Tot slot is vermeldenswaardig dat overmatige alcoholinname gepaard gaat met een lager HbA1c niveau[19].

1.5 Behandeling van prediabetes (en preventie/vertraging van T2DM)

Een lange termijn studie (6 jarige follow-up) van mensen met prediabetes wees uit dat patiënten die van prediabetes waardes naar normoglycemie waardes gingen een significant gereduceerd risico op het ontwikkelen van T2DM hadden in vergelijking met patiënten die in het prediabetes stadium bleven hangen (ARR 16 %). Zelfs bij deelnemers die slechts tijdelijk terugkeerden in het normoglycemie stadium leidde dit tot een significante risicoreductie op het krijgen van T2DM[20].

Dat dieet een grote rol kan spelen in de preventie van T2DM blijkt uit het feit dat een stijging van de Body Mass Index (BMI) van 23 naar 35 kg/m2 een 93-voudige stijging van T2DM tot gevolg heeft. Levensstijlaanpassingen, inclusief gewichtsverlies en lichaamsbeweging, reduceren het risico op T2DM met 58 %[21]. Zo blijkt uit onderzoek dat een wandeling van 60 minuten resulteert in een 75 % stijging van de insuline sensitiviteit[22].Therapeutische interventie in de vorm van metformine (1e keuze medicament bij T2DM) doet het risico op T2DM met 32 % dalen bij prediabetes patiënten[21,23] . Metformine ondersteunt de werking van insuline in de lever en skeletspieren, en heeft zijn werkzaamheid ter preventie of vertraging van T2DM ontwikkeling bewezen in grote Randomized Controlled Trials (RCT) zoals het Diabetes Prevention Program en andere studies. Minder patiënten zouden dankzij metformine van prediabetes naar T2DM gaan en dit gold zowel voor hogere dosages (850 mg,2 keer per dag 1 tablet) als voor lagere doseringen (250 mg, 2 of 3 tabletten per dag)

ongeacht de afkomst van de patiënt. De number needed to threat (NNT) voor metformine zat tussen 7 en 14 voor behandeling over een periode van 3 jaar tijd[24].Er is dus substantieel bewijs dat zowel farmacologische als non-farmacologische interventies T2DM doen vertragen bij gestoorde glucose waardes, doch het blijft onduidelijk welke interventie meer effectief is[25-26]. Meerdere studies tonen aan dat een dieet laag in koolhydraten (low carbohydrate diet) een positief effect heeft op cardiovasculaire risicofactoren. De definitie van een ''low carbohydrate'' dieet is < 130 gram koolhydraten per dag (''very low carb diet'' is 20-50 gram koolhydraten per dag)[14]. De ideale hoeveelheid van koolhydraten is onduidelijk; wel blijkt dat hoe lager het aantal koolhydraten, hoe beter de HbA1c uitkomst (zie figuur 1) [27].



Figuur 1. Diagram waarbij in 8 RCT's het effect op HbA1c (%) van een dieet laag in koolhydraten vergeleken wordt met een dieet hoog in koolhydraten [27].

Uit dezelfde studie als de afkomst van figuur 1 bleek dat het glycemie verlagende effect van een dieet laag in koolhydraten dieet in het eerste jaar van onderzoek groter is in vergelijking met een dieet hoog in koolhydraten (oftewel low carbs versus high carbs diet), doch dit verschil is daarna niet meer aan te tonen. De reden waarom het HbA1c verschil verdwijnt na een jaar kan te maken hebben met de adherentie van de patiënten die aan de studie deelnemen. Het lijkt aannemelijk dat het niet voor iedereen even makkelijk zal zijn om een bepaald dieet op langere termijn vol te houden. Ook kan de darmflora hierin een rol spelen door zich op een bepaald moment aan te passen aan de veranderde inname van koolhydraten. Het effect van de 2 types dieet op BMI en LDL cholesterol was ongeveer gelijk[27]. Het blijkt dat een dieet laag in koolhydraten het meest geschikt is om de HbA1c te doen dalen, gevolgd door het mediterraanse en palaeolithische dieet in vergelijking met een controle dieet[28].Verder ingaand op het effect van een koolhydraatarm dieet op cardiovasculaire risicofactoren laat een systematic review en meta-analyse zien dat een dergelijk dieet gepaard gaat met een significante daling in o.a. de nuchtere glucose, HbA1c, nuchtere insuline, lichaamsgewicht, BMI, buikomtrek, systolische en diastolische bloeddruk. Toevoegende noot is wel dat effecten op de gezondheid op lange termijn echter onbekend waren[29]. Dit positieve effect op de cardiovasculaire risicofactoren blijkt bij T2DM patiënten op een low carbohydrate dieet net zo effectief te zijn als bij een mediterraans, laag glycemisch dieet of een dieet rijk aan proteïnen[30].

Een meta-analyse van interventie studies (zowel bij T2DM patiënten als bij niet-diabetici) lieten een significante daling van plasma HbA1c en nuchtere insuline zien wanneer koolhydraten vervangen werd door poly-onverzadigde vetzuren, terwijl er enkel een daling van nuchtere insuline optrad wanneer koolhydraten vervangen werden door verzadigd vet[31]. De theorie achter diëten met een laag koolhydraten en hoog vetgehalte (oftewel een very low energy diet VLCD) is dat er een stijging optreedt van serum betahydroxybutyraat (BHB) concentratie, wat leidt tot een shift naar het gebruik van lichaamsvet als energiebrandstof (ketose)[32]. In een RCT met patiënten zonder T2DM of cardiovasculaire ziekte werden een low carbohydrate en low fat dieet een jaar lang met elkaar vergeleken en bleek een low carbohydrate dieet meer effect te hebben op het gebied van gewichtsverlies en cardiovasculaire risicofactor reductie in vergelijking met een low fat dieet[33]. Een andere recente studie wees uit dat een ketogeen dieet kon leiden tot een verbeterde glycemie controle en gewichtsverlies bij T2D patiënten terwijl orale antidiabetica significant verminderd konden worden[34], deze positieve veranderingen golden ook voor een studie waarbij een low carbohydrate high fat (LCHF) dieet vergeleken werd met een moderate-carbohydrate, calorie-restricted low-fat diet, en dat zowel voor prediabetes als voor T2D patiënten[35].Gewichtsdaling en betere glycemie waardes werden ook in een RCT aangetoond bij obese (BMI > 25) T2DM patiënten op een LCHF dieet in vergelijking met een low fat dieet[36].Eveneens bleek een grotere gewichtsdaling op lange termijn gerealiseerd te worden[37] .

2. Doel en onderzoeksvraag

De doelstelling van dit project dient in de eerste plaats praktijkverbeterend te zijn. Middels deze thesis werd namelijk onderzocht wat de impact en haalbaarheid van screening en bijhorende aanpak van prediabetes in de afzonderlijke huisartsenpraktijk is. Hierbij werden meerdere interventies getoetst en was het doel om antwoorden te vinden op aanvullende vragen als:

1.Hoeveel prediabeten en T2DM patiënten worden ontdekt tijdens de screening?
2. Is er significante verbetering of zelfs volledige remissie naar normale glucose-waarden na 6 maanden?
3. Wat is het effect van metformine bovenop een ''Low Carb high fat'' dieet?
4. Hoe veranderen de parameters HbA1c, insuline,nuchtere glycemie en HOMA-IR zich t.o.v. elkaar vóór, én na de interventies?

3. Methode

In deze paragraaf wordt beschreven hoe het onderzoek binnen deze studie werd aangepakt. Het eerste deel beschrijft de methodologie die werd gebruikt voor de literatuurstudie. Vervolgens worden de gebruikte methodes/interventie voor de studie zelf toegelicht

3.1 Orienterend literatuuronderzoek

Voor het oriënterend literatuuronderzoek werd eerst naar de onderzoeksvraag gekeken en 3 PICO's opgesteld.

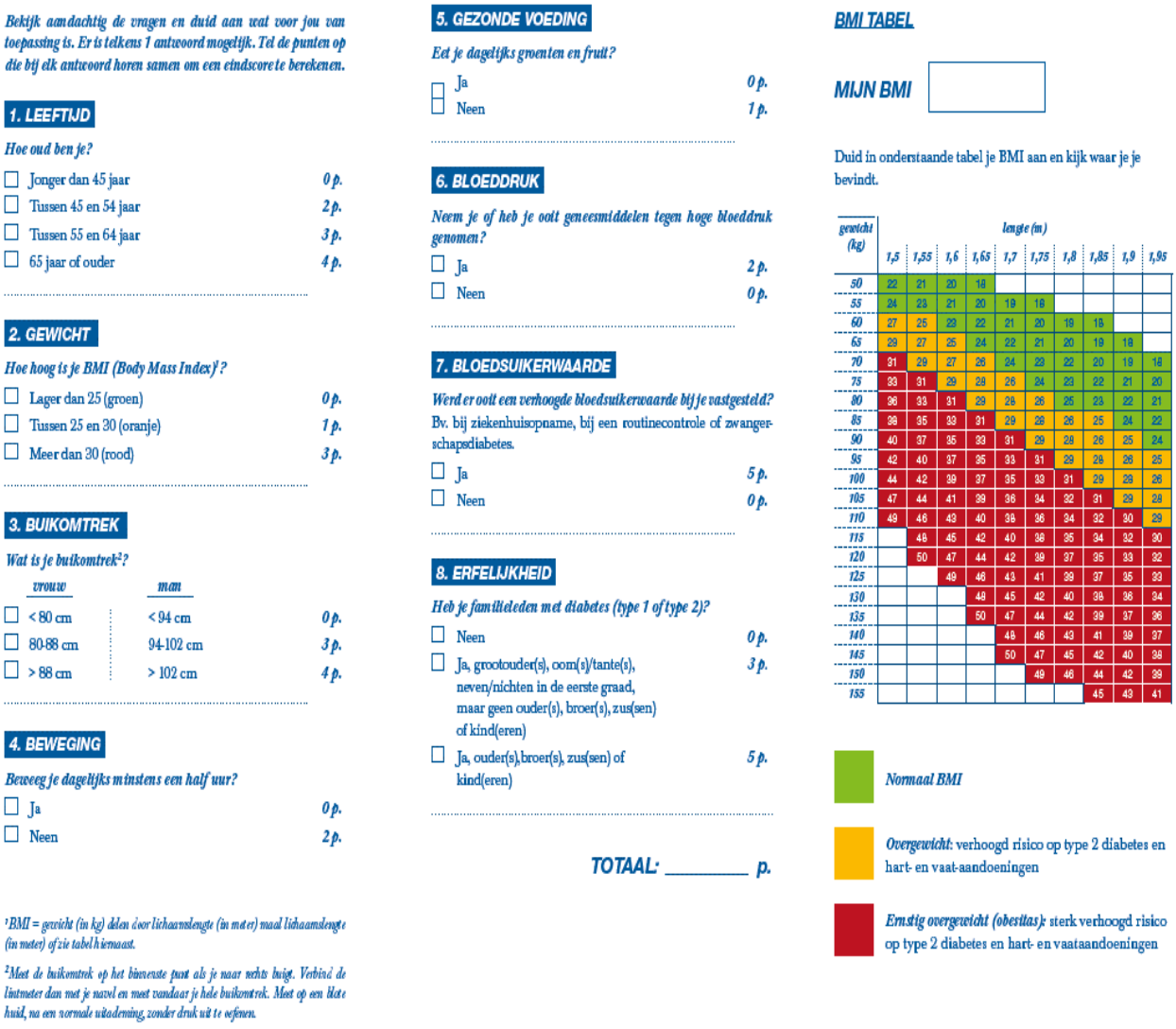
Kenmerk	PICO 1	PICO 2	PICO 3
Patient	Prediabetes patiënten	Prediabetes patiënten	Prediabetes patiënten
Interventie	LCHF	LCHF + metformine	Effect van metformine onafhankelijk van LCHF
Comparison	voor en na meting van (pre)diabetes screeningparameters(start-6 maanden)	voor en na meting van (pre)diabetes screeningparameters(start-6 maanden)	voor en na meting van (pre)diabetes screeningparameters(start-6 maanden)
Outcome (oftewel RCT)	Effect van interventie op de (pre)diabetes screening parameters (HbA1c/nuchtere glycemie/nuchtere insuline/insulineresistentie)	Effect van interventies op de (pre)diabetes screening parameters (HbA1c/nuchtere glycemie/nuchtere insuline/insulineresistentie)	Effect van interventie op de (pre)diabetes screening parameters (HbA1c/nuchtere glycemie/nuchtere insuline/insulineresistentie)

Tabel 1. PICO's.

De PICO's waren een handvat bij de zoektocht naar de juiste selectie van artikels. Een uitgebreid literatuuronderzoek gebeurde volgens de watervalmethode. Aan de hand van enkele keywords, met name prediabetes en diabetes mellitus werden relevante richtlijnen gezocht in de databanken van het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG), Domus Medica en EBMpracticenet. Vooral de richtlijnen van Domus Medica werden als informatiebron gebruikt. Deze richtlijn geeft eveneens informatie uit andere quaternaire bronnen weer, waaronder de NICE (National Institute for health and Care Excellence) en ADA richtlijnen Daarnaast werd een Medline search uitgevoerd aan de hand van MESH (Medical subject Headings)-termen (al dan niet in combinatie met 'diabetes mellitus'' of ''prediabetes'') zoals : "Diabetes mellitus", "prediabetes", "metformin, ''low carbohydrate diet'' Het overgrote deel van de artikels werd opgezocht via de online databank Pubmed. Daar werden vooral systematic reviews,meta-analyses en RCT's geselecteerd die gepubliceerd waren in de laatste 5-10 jaar. Enkel Engelstalige of Nederlandse artikels werden weerhouden. Eveneens werd als handboeken o.a. ''Diabetes Unpacked'' en '' The GP update Handbook Spring/Summer 2018 geanalyseerd. Ook werd nog gezocht in primaire bronnen; artikelen die oorspronkelijk gepubliceerd zijn in wetenschappelijke tijdschriften (zoals BMJ). Eveneens werden relevante artikels uit de referenties geanalyseerd. Er werd tot slot maximaal getracht om artikels en richtlijnen te selecteren op basis van relevantie voor de huisartsgeneeskunde.

3.2 Studieopzet

Deze studie betrof een open label, randomized controlled, voor- en na studie met een geselecteerde groep patiënten op basis van een aantal criteria die d.m.v. loting in 2 groepen werden verdeeld. Het onderzoek vond in zijn geheel plaats in de huisartsenpraktijk Eisderbos te Maasmechelen alwaar ik als HAIO met 2 huisartsen de screening naar prediabetes patiënten gedaan heb in de periode 31 maart 2017 t/m 31 oktober 2017. Alle patiënten met een actief globaal medisch dossier (GMD) vanaf 40 jaar die ons gedurende die periode consulteerden, werden eenmalig attent gemaakt op ons studieonderzoek met de vraag of ze volledig vrijblijvend wilden deelnemen aan onze vragenlijst die gebaseerd was op de FINnish Diabetes Risk Score (FINDRISC)[1] om zo het risico op T2DM in te schatten (zie figuur 2). Aan de personen die uiteindelijk voldeden aan de criteria van prediabetes én deel wilden nemen aan de studie werd het toestemmingsverklaringsformulier (informed consent) voorgelegd en ondertekend.



Bekijk aandachtig de vragen en duid aan wat voor jou van toepassing is. Er is telkens 1 antwoord mogelijk. Tel de punten op die bij elk antwoord horen samen om een eindscore te berekenen.

1. LEEFTIJD

Hoe oud ben je?

- ☐ Jonger dan 45 jaar — 0 p.
- ☐ Tussen 45 en 54 jaar — 2 p.
- ☐ Tussen 55 en 64 jaar — 3 p.
- ☐ 65 jaar of ouder — 4 p.

2. GEWICHT

Hoe hoog is je BMI (Body Mass Index)[1]?

- ☐ Lager dan 25 (groen) — 0 p.
- ☐ Tussen 25 en 30 (oranje) — 1 p.
- ☐ Meer dan 30 (rood) — 3 p.

3. BUIKOMTREK

Wat is je buikomtrek[2]?

vrouw	man	
☐ < 80 cm	< 94 cm	0 p.
☐ 80-88 cm	94-102 cm	3 p.
☐ > 88 cm	> 102 cm	4 p.

4. BEWEGING

Beweeg je dagelijks minstens een half uur?

- ☐ Ja — 0 p.
- ☐ Neen — 2 p.

[1] BMI = gewicht (in kg) delen door lichaamslengte (in meter) maal lichaamslengte (in meter) of zie tabel hiernaast.

[2] Meet de buikomtrek op het binnenste punt als je naar rechts buigt. Verbind de lintmeter dan met je navel en meet vandaar je hele buikomtrek. Meet op een blote huid, na een normale uitademing, zonder druk uit te oefenen.

5. GEZONDE VOEDING

Eet je dagelijks groenten en fruit?

- ☐ Ja — 0 p.
- ☐ Neen — 1 p.

6. BLOEDDRUK

Neem je of heb je ooit geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk genomen?

- ☐ Ja — 2 p.
- ☐ Neen — 0 p.

7. BLOEDSUIKERWAARDE

Werd er ooit een verhoogde bloedsuikerwaarde bij je vastgesteld? Bv. bij ziekenhuisopname, bij een routinecontrole of zwangerschapsdiabetes.

- ☐ Ja — 5 p.
- ☐ Neen — 0 p.

8. ERFELIJKHEID

Heb je familieleden met diabetes (type 1 of type 2)?

- ☐ Neen — 0 p.
- ☐ Ja, grootouder(s), oom(s)/tante(s), neven/nichten in de eerste graad, maar geen ouder(s), broer(s), zus(sen) of kind(eren) — 3 p.
- ☐ Ja, ouder(s), broer(s), zus(sen) of kind(eren) — 5 p.

TOTAAL: _____ p.

BMI TABEL

MIJN BMI

Duid in onderstaande tabel je BMI aan en kijk waar je je bevindt.

gewicht (kg) \ lengte (m)	1,5	1,55	1,6	1,65	1,7	1,75	1,8	1,85	1,9	1,95
50	22	21	20	18						
55	24	23	21	20	19	18				
60	27	25	23	22	21	20	19	18		
65	29	27	25	24	22	21	20	19	18	
70	31	29	27	26	24	23	22	20	19	18
75	33	31	29	28	26	24	23	22	21	20
80	36	33	31	29	28	26	25	23	22	21
85	38	35	33	31	29	28	26	25	24	22
90	40	37	35	33	31	29	28	26	25	24
95	42	40	37	35	33	31	29	28	26	25
100	44	42	39	37	35	33	31	29	28	26
105	47	44	41	39	36	34	32	31	29	28
110	49	46	43	40	38	36	34	32	30	29
115		48	45	42	40	38	35	34	32	30
120		50	47	44	42	39	37	35	33	32
125			49	46	43	41	39	37	35	33
130				48	45	42	40	38	36	34
135				50	47	44	42	39	37	36
140					48	46	43	41	39	37
145					50	47	45	42	40	38
150						49	46	44	42	39
155								45	43	41

Normaal BMI

Overgewicht: verhoogd risico op type 2 diabetes en hart- en vaat-aandoeningen

Ernstig overgewicht (obesitas): sterk verhoogd risico op type 2 diabetes en hart- en vaataandoeningen

Figuur 2. FINDRISC-score[1]

3.3 Onderzoekspopulatie

3.3.1. Inclusiecriteria

Bij de bepaling van de onderzoekspopulatie werden de richtlijnen omtrent screenen naar diabetes mellitus type 2 gevolgd van Domus Medica[1]. Deze richtlijn adviseert om bij alle asymptomatische 40-plussers de risicofactoren voor T2DM na te gaan via de FINDRISC vragenlijst.

Deze vragenlijst is bedoeld om te voorkomen dat er onnodig veel biochemische testen gebeuren en het voorspelt het 10 jaars risico op T2DM met een accuraatheid van 85 %[1,7]. Bij deze vragenlijst wordt gekeken naar de leeftijd,BMI, buikomtrek, gebruik van anti-hypertensiva, dagelijkse inname van groenten en fruit, dagelijks fysieke inspanning, familiaal voorkomen van diabetes en een tijdelijk gestoord glucosemetabolisme (zie figuur 2). Deze richtlijn beveelt ook aan om de grens van 40 jaar te verlagen naar 25 jaar bij personen van Turkse, Marokkaanse of Zuid-Aziatische origine of andere etniciteit geassocieerd met een verhoogde incidentie van diabetes[1].
Om voor een screeningsbloedname naar (pre)diabetes in aanmerking te komen, diende de potentiële deelnemer minimaal 7 punten te ''scoren'' op de FINDRISC. De punten konden niet alleen d.m.v. anamnese behaald worden, maar er moest dus ook wel degelijk een klinisch onderzoek plaatsvinden om zo aan het gewicht en de buikomtrek te geraken. Na optellen van de score per individu van de onderzoekspopulatie werd bij een score van 7 of meer punten overgegaan tot een bloedname. Bij 7-11 punten is volgens de FINDRISC het risico op T2DM licht verhoogd en wordt het risico om T2DM te ontwikkelen binnen 10 jaar op 4 procent geschat. Bij iedere geselecteerde proefpersoon deden we een bepaling van nuchtere glycemie, HbA1C en nuchtere insuline. Alle patiënten waarbij uit de bloedname een **HbA1c tussen de 5,7 en 6,4 %** en/of **nuchtere glycemie 100-125 mg/dL** en/of **nuchtere insuline > 173 pmol/L** kwam diagnosticeerden we als prediabeet. Tot slot kon aan de hand van de nuchtere insuline en plasma glucose de insulineresistentie bepaald worden d.m.v. de HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance). De mate van IR kon verkregen worden m.b.v. de volgende formule:
(nuchtere glucoseconcentratie (mg/dL) X nuchtere insulineconcentratie (microU/L)) / 405 [15].
Hierbij staat ''X'' voor het vermenigvuldigingsteken en ''/'' voor het deelteken. Voor omzetting van de nuchtere insuline eenheid microU/L naar Pmol/L dient er vermenigvuldigd te worden met 7 [38]. Het nadeel van bovenstaande formule is dat het gebaseerd is op een lineair verband. Daardoor werd in deze studie gebruik gemaakt van de HOMA calculator, ontwikkeld door de university of Oxford. Vanaf 2004 stelt het Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism van de University of Oxford namelijk een computermodel beschikbaar via hun website. Hierin wordt niet alleen de mate van insulineresistentie berekend, maar ook een schatting gegeven van de bètacelfunctie en de insulinesensitiviteit. Het HOMA model werd reeds in meer dan 500 studies toegepast en kan gebruikt worden bij gezonde personen en bij personen die reeds (pre)diabetes hebben. Dit computermodel is betrouwbaarder dan de eerder genoemde formule omdat deze de curve van insulinesecretie hanteert[15].Volgens de university of Oxford zijn er geen absolute drempelwaardes voor normale vs. abnormale waarde van insulineresistentie bij gebruik van hun calculator[39]. Voor de uitkomst van insulineresistentie geldt desondanks wel: hoe hoger de uitkomst, hoe ernstiger de insulineresistentie[15].

3.3.2. Exclusiecriteria

Zoals eerder vermeld betrof het dus een screening naar asymptomatische patiënten ; d.w.z. dat patiënten waarbij uit de anamnese typische klachten zoals polyurie, polydipsie, vermagering etc. naar voren kwamen het niet meer langer om screening ging, maar om diagnosestelling naar T2DM. Andere exclusiecriteria waren: reeds bestaande T2DM patiënten, significante co-morbiditeit zoals leverziekten (AST of ALT > 100 IU/L), nierziekten (serum creatinine > 1,5 mg/dL), kanker en zwangerschap. Uiteraard werden patiënten onder de 40 jaar (tenzij personen van Turkse, Marokkaanse, Zuid-Aziatische origine of andere etniciteit) uitgesloten van deelname (zie supra).

3.4 Procedure

In principe betroffen het dus 5 consultaties in totaal op 6 maanden tijd. Tijdens de eerste consultatie gaven we uitleg over onze studie en namen we met diegene die er voor open stonden vrijblijvend de FINDRISC-vragenlijst af. Indien de patiënt voldeed aan de criteria werd er een nuchtere bloedname gepland die dan tijdens een 2e consultatie zou plaatsvinden. De veneuze bloednames werden zowel op maand 0 als na 6 maanden nuchter afgenomen. Hierbij werd aan de patiënt gecommuniceerd dat ze in de 8 uur voorafgaande aan de bloedname geen calorieën mochten innemen[40]. Water, koffie of thee zonder melk of suiker mocht uiteraard wel. Alle bloednames werden ofwel in onze huisartsenpraktijk ofwel in het Medisch Centrum voor Huisartsen Maasmechelen (MCHM) afgenomen,op kamertemperatuur bewaard en telkens door één en hetzelfde laboratorium beoordeeld om zo de onderzoekscondities zoveel mogelijk gelijk te houden. Er werd getracht om het bloed binnen 3 uur na afname te laten beoordelen in het laboratorium omdat bij insuline het serum en de cellen van elkaar scheiden na 3 uur en er dus een vals verlaagde waarde van insuline kan optreden[41]. De uitslag van deze bloedname werd dan tijdens de 3e consultatie besproken waarna opstart van eventuele interventie indien aan de eerder vermelde criteria van prediabetes werd voldaan. Tot slot vond er een 4^{e} consultatie na 6 maanden plaats met een herhaling van het gewicht en exact dezelfde bloedname als 6 maanden daarvoor. Tijdens de afsluitende 5^{e} consultatie werd deze bloedname besproken en werd ook vooraf gevraagd aan de patiënt om vrijblijvend een korte evaluatie te schrijven over de studie, waarna er nog een klein interview/feedback moment plaatsvond (zie infra). Om deze bloedtesten voor de patiënten betaalbaar te houden hadden we met het laboratorium afgesproken om over te gaan tot terugbetaling van de HbA1c en insuline bepaling in het kader van het studieonderzoek. Eveneens zouden wij de kosten van de 5 consultaties volledig op ons nemen. De computersoftware waarin alle gegevens van de deelnemers tijdens de studie geregistreerd werden heette Careconnect. Uiteraard stonden wij gedurende de volledige studieperiode open voor eventuele vragen en/of opmerkingen van de deelnemers.

3.5. Selectie van de onderzoekspopulatie

Onze huisartsenpraktijk telde ten tijde van het onderzoek 5692 patiënten met een actief GMD. Met behulp van ICPC-codes in het statistiek gedeelte van CareConnect kon het aantal ‘’gecodeerde’’ patiënten per aandoening gevonden worden. Via de ICPC-code T90.01 konden we het aantal

gecodeerde T1DM patiënten opsporen. Hieruit rolden 16 patiënten. Via de ICPC-code T90.02 werden alle T2DM patiënten gevonden, dit waren er 246. In totaal waren er dus in onze praktijk 263 diabetes patiënten. Dat is 4,6 % van de actieve patiëntenpopulatie, iets lager dan het gemiddelde percentage diabetespatiënten in België en Nederland afzonderlijk[2,4]. Zoals gezegd waren 246 patiënten als T2DM gecodeerd, dat is 4,3 % van de actieve patiëntenpopulatie binnen onze huisartsenpraktijk. 131 patiënten werden via de screening als prediabeet gediagnosticeerd gedurende de studieperiode (1 april t/m 31 oktober 2017). Ook kwamen er door de screening in totaal 5 diabeten aan het licht. Van de 131 prediabeten werden er 66 uitgesloten uit de studiepopulatie. In het merendeel van de gevallen kwam dit door bovenstaande exclusiecriteria, maar ook door andere redenen: geen interesse in deelname aan de studie, niet komen opdagen tijdens 2^{e} bloedname na 6 maanden/voortijdig stopzetten van studie door patiënt, foutieve parameters of het ontbreken hiervan. 65 patiënten werden uiteindelijk geïncludeerd in onze studie.

3.6. Interventies

De 65 geselecteerde prediabeten werden gerandomiseerd in 2 groepen d.m.v. het kiezen uit 2 plastic balletjes waarin het getal 1 of 2 verborgen zat. De interventie voor beide groepen was een Low Carbohydrate High fat (LCHF) dieet. Dit dieet steunt op 3 peilers[42]:

1. Weinig koolhydraten (suiker en zetmeel) in de voeding
2. Een hoger percentage natuurlijke vetten (geen margarine of industriële olie zoals maisolie of zonnebloemolie)
3. Een minimum aan industriële chemische producten[42].

Bij iedere deelnemer werden vooraf instructies gegeven hoe het LCHF dieet het beste gevolgd kon worden. Dit deden we o.a. met behulp van een handige folder van de website www.dietdoctor.com waar eveneens visuele informatie stond met talloze LCHF gerechten en tips. Concreet werd als aanbevolen voeding aangehaald**:** vlees, vis, eieren, groenten die boven de grond groeien en natuurlijke vetten (zoals boter).

Te vermijden voeding was: suiker en zetmeelachtig eten (zoals brood, pasta, rijst en aardappelen).

Het advies aan de deelnemer was simpel: Eet wanneer je honger hebt en tot je voldaan bent. Het was niet nodig calorieën te tellen of het eten te wegen. Dit was de enige interventie voor groep 1 (n=37)[43]

De deelnemers die lootje nummer 2 getrokken hadden (n= 28) werden behalve het dieet ook op Metformine 500 mg, 2 keer per dag 1 tablet, gezet. Deze dosis zou de hele periode gelijk blijven, ook indien de deelnemer bij een eventuele tussentijdse bloedname (op wens van de patiënt) een lagere glycemie waarde zou hebben. Indien de deelnemer bijwerkingen van metformine zou ondervinden (gastro-intestinale bijwerkingen bijvoorbeeld) zou de dosis ,al-dan-niet tijdelijk, aangepast worden en dit eveneens vermeld worden in het dossier. Bijwerkingen van beide interventies werden vooraf met de deelnemers besproken en er werd aangeraden contact met ons op te nemen indien deze zich zouden voordoen.

3.7. Statistische werkwijze

De statistische analyse werd gedaan met behulp van Microsoft Excel 2007, Stata en SPSS waarbij de gepaarde dubbelzijdige t toets gebruikt werd om te onderzoeken of er binnen een groep significante veranderingen optraden in de screening parameters(HbA1c, nuchtere insuline, nuchtere glycemie en IR) wanneer men die parameters vergeleek vóór en ná de interventie. De reden waarom hier gepaarde metingen gebruikt werden is omdat de gemiddelde waarden van de screening parameters voor én na gebaseerd zijn op dezelfde deelnemers in een groep. Als nulhypothese werd gesteld dat er geen verschil in de gemiddelde HbA1c (of nuchtere insuline,nuchtere glycemie of IR) was na 6 maanden in elke groep. De alternatieve hypothese was dat er wel een verschil aanwezig was. Tevens werden ook de 2 groepen onderling met elkaar vergeleken, voor de interventie (T0) en na de interventie (T1) Hiervoor werd de tweezijdige t toets met gelijke varianties gehanteerd (zie tabellen en bijlage…) Zoals algemeen aangenomen werd een p-waarde < 0.05 als significant gebruikt.

4. Ethische commissie

De studieopzet werd vooraf voorgelegd aan en goedgekeurd door een onafhankelijke Ethische Commissie verbonden aan Katholieke Universiteit Leuven op 31 maart 2017 (zie bijlage 2)

5. Resultaten

5.1 Algemene gegevens

Er waren uiteindelijk 65 prediabeten die aan onze studie deelnamen en deze ook daadwerkelijk voltooiden (n=65), waarvan er 37 in groep 1 en 28 in groep 2 zaten. Van de deelnemers was 58 % (n=38) vrouw en 42 % (n=27) man. Het geboortejaar had een mediaan van 1966. De jongste deelnemers waren 25 jaar (n=5) en de oudste deelnemers waren 77 jaar (n=2) De gemiddelde leeftijd in groep 1 (48 jaar) lag lager dan die in groep 2 (52 jaar). 51 deelnemers werden op basis van een te hoge HbA1c waarde geclassificeerd. Van die 51 deelnemers waren er 16 die daarbij ook een te hoge nuchtere glycemie hadden en 6 daarvan hadden eveneens een gestoorde nuchtere insuline waarde. 8 van de 65 deelnemers werden geselecteerd omdat ze enkel een te hoge nuchtere insuline hadden en slechts 1 deelnemer werd gediagnosticeerd o.w.v. enkel een gestoorde nuchtere glycemie. Tot slot hadden 3 deelnemers een nuchtere insuline én glycemie waarde die voldeed aan de prediabetes criteria terwijl de HbA1c nog normaal was.

5.2 Invloed van de interventies (zie ook onderstaande tabellen en grafieken)

In beide groepen trad er na 6 maanden een gemiddelde daling op van alle screening parameters wanneer dit vergeleken werd met de start van de studie (dit gold eveneens voor het gewicht en BMI)

HbA1c

De gemiddelde HbA1c waarde was (afgerond op 2 decimalen) zowel in groep 1 als 2 bij aanvang hetzelfde: 5,85 %. Na 6 maanden was er een daling van HbA1c in groep 1 van 5,85 % naar 5,69 %. In groep 2 was er een iets ruimere daling, namelijk van 5,85 naar 5,65 %. In beide groepen betrof dit een statistisch significant verschil ($p < 0,05$). Er was géén statistisch significant verschil in HbA1c tussen beide groepen te vinden, en dat gold zowel vóór als ná de interventie(s)

Nuchtere glycemie

De gemiddelde nuchtere glycemie van alle deelnemers was bij de start 95,2 mg/dL is, wat dus in feite normoglycemisch was. Na 6 maanden was deze waarde lichtelijk gedaald naar 94,6 mg/dL. Tevens was er in beide groepen afzonderlijk een daling van de nuchtere glycemie na de interventie(s). Deze daling was in groep 1 én 2 niet statistisch verschillend t.o.v. vóór de interventie(s). Net als bij HbA1c was er op beide meetpunten geen statistisch siginificant verschil tussen beide groepen te vinden .

Nuchtere insuline

Net als bij de nuchtere glycemie was er na 6 maanden geen statistisch significante verandering in groep 1 t.o.v. de start; dat gold wel voor groep 2 en bij alle deelnemers samen (groep 1 + 2). Opvallend hier was dat er een statistisch significant verschil was tussen beide groepen vóór de interventie(s), maar dat dit significante verschil verdween na de interventie(s).

IR

Er was na 6 maanden een statistisch significante daling in beide groepen te zien t.o.v. de start. Eveneens was er tussen beide groepen een significant verschil vóór de interventie(s), doch net als bij de nuchtere insuline verdween dit significante verschil na afloop van de interventie(s).

Hieronder zijn alle resultaten en statistische verwerking samengevat in tabellen. Voor de volledigheid zijn er in bijlage 3 extra statistiek tabellen te vinden. De grafieken met de gemiddelde verandering van de verschillende parameters per groep zijn eveneens hieronder in de hoofdtekst te vinden (bijv. de gemiddelde verandering van HbA1c in groep 1); voor de grafieken waarbij de veranderingen per individuele deelnemer weergegeven zijn wordt verwezen naar bijlage 4.

5.3 Tabellenoverzicht

Kenmerk	Groep 1 (n=37)	Groep 2 (n=28)	Totaal (n=65)
Deelnemers	37	28	65
vrouwelijke deelnemers	23	15	38
Percentage vrouwelijke deelnemers (%)	62	54	58
Gemiddelde leeftijd (jaren)	50,7	50,3	50,5
Gemiddelde gewicht voor (kg)	86,7	91,7	89,1
Gemiddelde gewicht na (kg)	85,6	87,8	86,7
Gemiddelde BMI voor (kg/m^2)	31,7	33,4	32,5
Gemiddelde BMI na (kg/m^2)	31,3	32,2	31,7

Tabel 2. Gegevensoverzicht per groep

Karakteristieken Groep 1	n	Gem.	Std. Dev.	Std. Err.	Significantie gepaarde T-toets(2 zijdig)	95 % C.I. interval van het verschil: LOWER	95 % C.I. interval van het verschil: UPPER
HbA1c START (%)	37	5,851	0,2921	0,480			
HbA1c na 6m (%)	37	5,689	0,292	0,481			
Verschil	**37**	**.1621**	**0,172**	**0,028**	**0,000**	**0,104**	**0,219**
Glycemie START (mg/dL)	37	93,648	10,584	1,740			
Glycemie na 6m (mg/dL)	37	92,756	10,709	1,761			
Verschil	**37**	**0,892**	**10,559**	**1,736**	**0,611**	**-2,629**	**4,412**
Insuline start (Pmol/L)	37	120,592	86,659	14,247			
Insuline na 6m (Pmol/L)	37	106,097	71,086	11,686			
Verschil	37	14,495	69,704	11,459	0,214	-8,746	37,735
IR START	37	2,211	1,545	0,254			
IR na 6m	37	1,956	1,301	0,214			
Verschil	**37**	**0,255**	**1,250**	**0,205**	**0,223**	**-0,162**	**0,671**

Tabel 3. Karakteristieken groep 1

Karakteristieken Groep 2	n	Gem.	Std. Dev.	Std. Err.	Significantie gepaarde T-toets(2 zijdig)	95 % C.I. interval van het verschil: LOWER	95 % C.I. interval van het verschil: UPPER
HbA1c START (%)	28	5,846	0,312	0,059			
HbA1c na 6m (%)	28	5,654	0,311	0,059			
Verschil	**28**	**0,193**	**0,163**	**0,03**	**0,000**	**0,130**	**0,256**
Glycemie START (mg/dL)	28	98,929	11,195	2,116			
Glycemie na 6m (mg/dL)	28	97,107	11,050	2,09			
Verschil	**28**	**1,821**	**13,261**	**2,506**	**0,474**	**-3,321**	**6,964**
Insuline start (Pmol/L)	28	207,729	146,032	27,597			
Insuline na 6m (Pmol/L)	28	142,964	91,613	17,313			
Verschil	**28**	**64,764**	**149,724**	**28,295**	**0,030**	**6,707**	**122,821**
IR START	28	3,527	2,074	0,392			
IR na 6m	28	2,631	1,630	0,308			
Verschil	**28**	**0,531**	**0,177**	**0,220**	**0,019**	**0,092**	**0,970**

Tabel 4. Karakteristieken groep 2

Karakteristieken Totaal (groep 1 +2)	n	Gem.	Std. Dev.	Std. Err.	Significantie gepaarde T-toets(2 zijdig)	95 % C.I. interval van het verschil: LOWER	95 % C.I. interval van het verschil: UPPER
HbA1c START (%)	65	5,850	0,299	0,037			
HbA1c na 6m (%)	65	5,674	0,299	0,037			
Verschil	**65**	**0,175**	**0,168**	**0,021**	**0,000**	**0,134**	**0,217**
Glycemie START (mg/dL)	65	95,923	11,083	1,375			
Glycemie na 6m (mg/dL)	65	94,631	10,988	1,363			
Verschil	**65**	**1,292**	**11,710**	**1,452**	**0,377**	**-1,609**	**4,194**
Insuline start (Pmol/L)	65	158,128	122,930	15,248			
Insuline na 6m (Pmol/L)	65	121,979	81,986	10,169			
Verschil	**65**	**36,150**	**113,224**	**14,044**	**0,012**	**8,094**	**64,205**
IR START		2,777	1,894	0,235			
IR na 6m	65	2,247	1,479	0,183			
Verschil	**65**	**0,531**	**1,772**	**0,220**	**0,019**	**0,092**	**0,970**

Tabel 5. Karakteristieken groep 1 +2

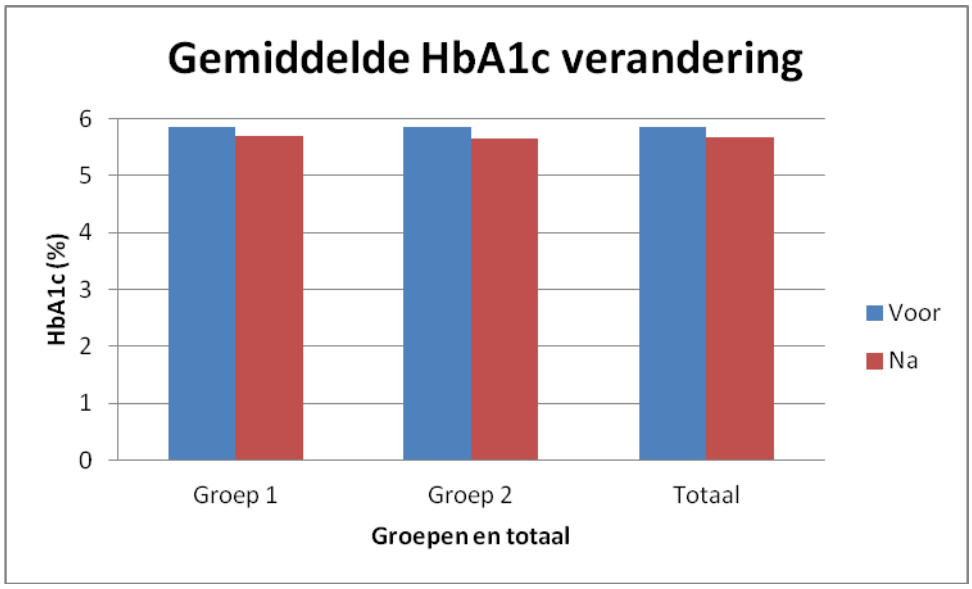
Karakteristieken In (2-zijdige t toets met gelijke varianties	N	Gem.	Std. Deviatie	Std. Error	Sig. (2-zijdig)	Gem. verschil	Std. Error verschil	95 % C.I. van het verschil: LOWER	95 % C.I. van het verschil : UPPER
HbA1c START									
Groep 1	**37**	5,851	0,292	0,048					
Groep 2	28	5,846	0,312	0,059					
Verschil					**0,948**	**0,005**	**0,075**	**-0,146**	**0,156**
HbA1c na 6 maanden									
Groep 1	**37**	5,689	0,292	0,048					
Groep 2	**28**	5,654	0,311	0,059					
Verschil					**0,638**	**0,036**	**0,075**	**0,115**	**0,186**
Nuchtere glycemie START									
Groep 1	37	93,649	10,584	1,740					
Groep 2	**28**	98,929	11,195	2,116					
Verschil					**0,057**	**-5,280**	**2,718**	**-10,711**	**0,151**
Nuchtere glycemie na 6 maanden									
Groep 1	**37**	92,757	10,761	1,761					
Groep 2	**28**	97,107	11,050	2,088					
Verschil					**0,115**	**-4,350**	**2,719**	**-9,785**	**1,084**

Tabel 6. Onderlinge vergelijking beide groepen d.m.v. 2-zijdige t toets met gelijke varianties

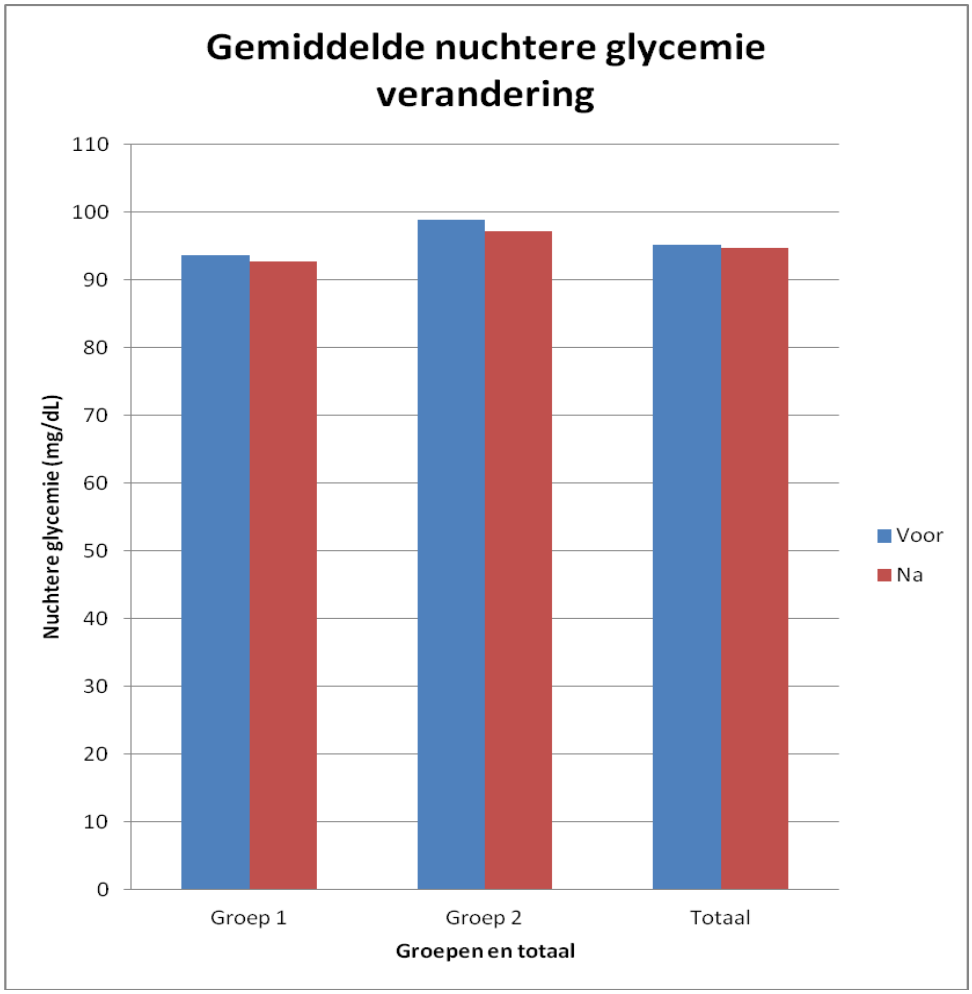
Karakteristieken In (2-zijdige t toets met gelijke varianties	N	Gem.	Std. Deviatie	Std. Error	Sig. (2-zijdig)	Gem. verschil	Std. Error verschil	95 % C.I. van het verschil: LOWER	95 % C.I. van het verschil : UPPER
Nuchtere insuline START									
Groep 1	**37**	120,592	86,658	14,247					
Groep 2	28	207,729	146,032	27,597					
Verschil	**65**				**0,004**	**-87,137**	**29,029**	**-145,146**	**-29,128**
Nuchtere insuline na 6 maanden									
Groep 1	**37**	106,097	71,086	11,686					
Groep 2	**28**	142,964	91,613	17,313					
Verschil					**0,072**	**-36,867**	**20,170**	**-77,174**	**3,440**
Insuline resistentie START									
Groep 1	37	2,211	1,545	0,254					
Groep 2	**28**	3,527	2,074	0,392					
Verschil					**0,005**	**-1,316**	**0,449-**	**-2,213**	**-0,420**
Insuline resistentie na 6 maanden									
Groep 1	**37**	1,956	1,300	0,214					
Groep 2	**28**	2,631	1,630	0,308					
Verschil					**0,068**	**-0,675**	**0,363**	**-1,401**	**0,052**

Tabel 6. Onderlinge vergelijking beide groepen d.m.v. 2-zijdige t toets met gelijke varianties (VERVOLG)

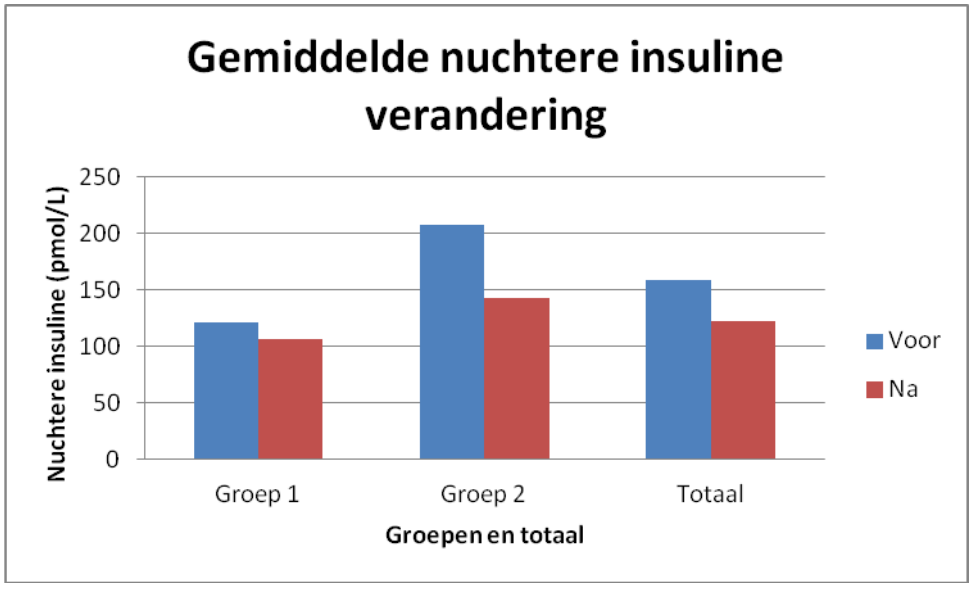
5.4. Grafiekenoverzicht



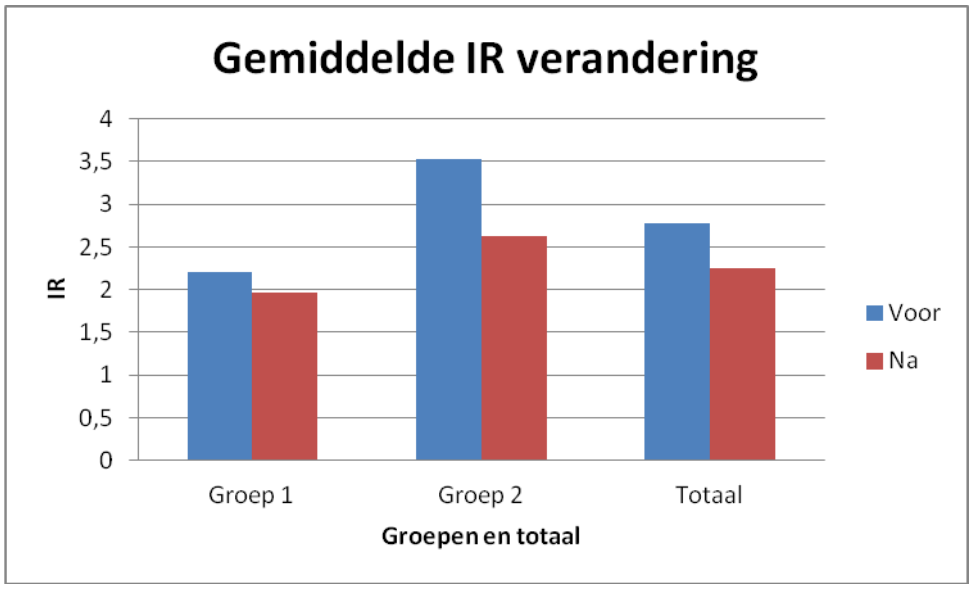
Figuur 3. Gemiddelde HbA1c van beide groepen (+ totaal) bij aanvang en na afloop van de studie.



Figuur 4. Gemiddelde nuchtere glycemie van beide groepen (+ totaal) bij aanvang en na afloop van de studie.



Figuur 5. Gemiddelde nuchtere insuline van beide groepen (+ totaal) bij aanvang en na afloop van de studie.



Figuur 6. Gemiddelde IR van beide groepen (+ totaal) bij aanvang en na afloop van de studie.

5.5 Interview

Tijdens de 5e en laatste consultatie werd aan de deelnemers gevraagd om hun ervaringen met betrekking tot deze studie met ons te delen. Ter voorbereiding van deze consultatie werd aan iedere deelnemer gevraagd om een korte evaluatie te schrijven waarin hij/zij hun positieve en/of negatieve ervaringen konden poneren evenals redenen waarom het resultaat al dan niet behaald werd. Deze evaluatie werd dan ook als leidraad gebruikt tijdens het afsluitende gesprek. Aan deze oproep tot zelfevaluatie werd vooral gehoor aan gegeven door de deelnemers waarbij een aanzienlijk positief verschil gezien werd in de resultaten voor en na de studie. Er waren 16 patiënten die minimaal 1 kg/m^2 (BMI) daling bereikt hadden en juist in deze groep waren we nieuwsgierig hoe dit tot stand gekomen was. Daarom zal deze paragraaf vooral gewijd worden aan de ''succesfactoren'' om daarna ook nog een woordje te vertellen over de deelnemers waar de studieperiode minder succesvol verliep. Wat opviel was dat de eerder genoemde 16 deelnemers waarbij deze studie positief verliep

allen vertelden dat ze zich psychisch beter in hun vel voelden dan voor de studie en de energie om dingen te ondernemen aanmerkelijk groter was dan voorheen. Zo gaf een gros van de deelnemers vooraf aan dat ze vaak overdreven vermoeid,lusteloos en uitgeput voelden, vooral na het eten, maar ook na een werkdag. Ook was er bij sommigen een opvallende zin in zoetigheden en bleef de trek aanwezig, ook na een grote maaltijd. Hoe anders waren de commentaren na afloop bij de patiënten waar duidelijke vooruitgang geboekt was op het gebied van gewicht en prediabetes paramaters in het bloed. Ze gaven aan meer energie te hebben voor diverse activiteiten (tuinieren, knutselen, wandelen) maar ook tijd om te genieten werd meer dan eens aangehaald. Deze deelnemers klaagden dan ook niet tijd over de relatief geringe contactmomenten die er met zorgverleners waren en het ontbreken van een diëtiste. Ze gaven aan dat de snelle gewichtsverandering die er bij sommigen na reeds 1 maand optrad, met daarbij de positieve lichamelijke en psychologische energieflow een motivatie was om voort te doen. De andere manier van eten vergde bij deze groep kennelijk weinig aanpassingsproblemen. Wel gaven ze aan dat steun van gezinsleden en vrienden hierbij een belangrijke rol speelden. Een deelnemer verklaarde achteraf zelfs dat de levensstijlverandering een positieve verslaving geworden was.

Kijkend naar moeilijkheden voor de deelnemer in het algemeen was toch wel het weglaten van brood ’s ochtends. De motivatie om een zelfevaluatie bij de personen die slechtere waardes hadden dan vooraf, was begrijpelijkerwijs een stuk lager. Redenen waarom het resultaat te wensen over liet waren: financiële redenen, te weinig tijd om goed te koken, inwonend bij anderen die bepaalden wat er gekookt wordt, taalbarrière, adherentieproblemen (sommige patiënten gingen in de zomer 3 maanden naar familie in Turkije of Marokko alwaar de meer traditionele gerechten van die landen gegeten werden, met inbegrip van gebakjes en andere zoetigheden)

Er werd uiteraard ook aan de deelnemers gevraagd wat nu hun drijfveer was om mee te doen (De deelnemers waren uiteraard na een positieve score op de FINDRISC en na een positieve bloedname te allen tijde vrij om uit de studie te stappen). Hierbij kwam vooral de angst van patiënten naar voren om diabetes te krijgen. Een aantal deelnemers gaf aan dat ze schrokken van hun suikerwaardes. Een enkele deelnemer, die ons reeds voor de studie consulteerde met klachten van lusteloosheid en verminderde energie, was juist blij dat er iets gevonden was en voor diegene vormde de studie dan ook een extra motivatie tot daling van gewicht en/of verbetering van de suiker parameters.

Er werd slechts door een enkeling geklaagd over bijwerkingen in het begin, en dan in het bijzonder over verminderde energie bij inspanning (hardlopen,fietsen) of gastro-intestinale klachten bij metformine gebruikers.

6. Discussie

6.1. Sterktes van de studie

Over de hele lijn gezien kan geconstateerd worden dat er in absolute aantallen een verbetering is op het gebied van de (pre)diabetes parameters; zowel de nuchtere plasma glucose alsmede de HbA1c waarde,nuchtere insuline en IR zijn gemiddeld gezien in beide groepen 6 maanden na start van de studie gedaald. Deze verbetering bleek in het geval van HbA1c ook daadwerkelijk significant te zijn in beide groepen. Eveneens zien we een significante verandering in groep 2 en in het totaal betreffende nuchtere insuline en IR. Ook treedt er gemiddeld gezien een gewichtsdaling op in beide groepen (zie tabel 2).Andere sterke eigenschappen van de studie zijn dat de gemiddelde HbA1c bij de start in beide groepen bijna exact gelijk was en de gemiddelde leeftijd in beide groepen minder dan 6 maanden verschilde van elkaar. De oplettende lezer constateert dat de gemiddelde nuchtere glycemie nog normaal is gedurende de hele studieperiode in beide groepen, doch dat de nuchtere insulinewaardes, IR en HbA1c bij aanvang reeds gestoord waren; een bevinding die de theorie uit de wetenschappelijke literatuur ondersteunt dat nuchtere glycemie nog lang normaal blijft terwijl de nuchtere insuline gestoord en er reeds insulineresistentie opgetreden is[1]. Er werd ook slechts 1 deelnemer geselecteerd wegens enkel een te hoge nuchtere glycemie, terwijl er maar liefst 51 deelnemers op basis van een gestoorde HbA1c waarde werden geselecteerd. Een andere ,relatieve, sterkte van onze studie was de diversiteit van de deelnemersgroep waarvan de afkomst o.a. uit België, Nederland, Italië, Griekenland, Marokko, Turkije of zelfs een enkeling uit Indonesië kwam. Zoals eerder aangehaald komt er o.a. bij de Marokkaanse en Turkse populatie meer T2DM voor[1]. Wellicht dat in andere delen van België de prevalentie van prediabetes hierdoor lager ligt dan in onze huisartsenpraktijk. Ook niet te onderschatten valt het positieve psychologische aspect die de meeste deelnemers ervaren hebben van de studie; dit werd meermaals aangedragen in de zelfevaluatie van de patiënten, hoewel dit aspect zich natuurlijk moeilijk in getallen laat uitdrukken.

6.2. Grijze zones van de studie.

Opvallend is dat er op T0 een significant verschil was in nuchtere insuline en IR tussen groep 1 en 2. Dit significant verschil verdween na de interventie. Enerzijds kan dit betekenen dat er een probleem opgetreden is met de randomisatie, bijvoorbeeld door de onevenwichtige randomisatie (groep 1 bevat 37 deelnemers en groep 2 slechts 28 deelnemers). Anderzijds kan dit ook betekenen dat de interventie metformine een eventueel bijkomend effect gehad heeft bovenop het LCHF dieet. Dit bijkomende effect zou ook gehaald kunnen worden uit het feit dat er in groep 2 wel een statistisch significante verandering optrad na 6 maanden betreffende nuchtere insuline en IR , in tegenstelling tot groep 1 waar geen significante verandering waar te nemen was bij deze parameters. Vergelijken we deze resultaten met hetgeen in de literatuur gevonden werd over metformine, dan is dat dus een bevestiging van de ondersteunende functie van metformine op insuline in de lever en skeletspieren waarmee het effectief is in het vertragen van het proces naar T2DM[22-23]. Doch dient dit eventuele positieve effect van metformine met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden o.w.v. het mogelijke randomisatie probleem.

6.3. Limitaties van de studie

Natuurlijk zijn er een aantal kanttekeningen te plaatsen. Zo is uit andere onderzoeken gebleken dat een studieperiode van 6 maanden relatief kort is en niets zegt over het lange termijn effect van deze interventies. Voor deze scriptie ontbrak simpelweg de tijd om een studie van 12 maanden te analyseren. We zien in verschillende andere studies dat op korte termijn gewichtsverlies na te streven valt, maar er bijna altijd op lange termijn (langer dan 1 jaar) stagnatie optreedt[32] .
Door afwezigheid van voldoende kwaliteitsstudies die het effect van LCHF op (pre)diabetes op de lange termijn beoordelen is het dus nog niet mogelijk om te evalueren wat het effect zal zijn wanneer dit dieet langer dan 6 maanden wordt toegepast[44]. Eveneens een limiterend effect is dat het aantal deelnemers aan deze studie relatief klein was. In groep 2 is het deelnemersaantal lager dan in groep 1,waardoor een uitschieter (bijvoorbeeld een individueel extreme daling in HbA1c na 6 maanden) meer invloed op de gemiddelde waardes in de groep zal hebben dan in de andere groep. Verder kan natuurlijk gesteld worden dat 5 consultaties op 6 maanden tijd te weinig zijn om iedere deelnemer van dichtbij op te volgen en continu te motiveren. Belangrijk is dat patiënten bij het dieet ondersteuning en frequent contact hebben met gezondheidsverleners, iets wat in deze studie lastig was gezien de beperkte hoeveelheid consultaties. Het moest dus vooral uit de motivatie van de deelnemer zelf komen om dit dieet vol te houden; een innerlijke motivatie die ook nadrukkelijk in de reflectie naar voren kwam bij de deelnemers die relatief veel gewichtsverlies boekten. Meer patiëntencontacten en een vaste diëtiste hadden vermoedelijk betere resultaten opgeleverd dan de huidige, doch dit is zowel financieel als qua tijdsdruk niet eenvoudig te realiseren binnen een huisartsenpraktijksetting. Doordat nauwe opvolging ontbrak was het onmogelijk om een zicht te hebben over hetgeen per dag aan koolhydraten gegeten is en eveneens was er weinig inzicht in de eventuele bewegingsactiviteit van de deelnemer. Toch heeft de informatie uit de zelfevaluatie van de deelnemer (samengevat in het interview) wellicht al een voorzichtig beeld geschetst van de levensstijlveranderingen die er plaats vonden op het gebied van voeding. Een belangrijke limitatie in deze studie is toch ook wel de fragiliteit van de nuchtere insuline bepaling. Zoals eerder vermeld dient de nuchtere insuline binnen 3 uur na bloedname bepaald te worden. Daarna zakt de waarde snel door het scheiden van cellen en serum. Hierdoor is het aannemelijk dat er binnen dit onderzoek een onderschatting van het totaal aantal prediabeten is doordat bij een X-aantal patiënten de nuchtere insuline waarde vals normaal was. Hier werd,zoals eerder vermeld,geprobeerd maximaal rekening mee te houden door de tijdspanne tussen de bloedname en het ophalen van het bloed zo kort mogelijk te houden, doch er was uiteraard geen invloed op het tijdstip dat het bloed daadwerkelijk onderzocht werd in het laboratorium. Hierboven werd de multiculturele populatie als sterkte aangehaald van de studie. Een keerzijde hiervan is dat soms wel het probleem ontstond dat niet iedereen de Nederlandse taal even machtig was, wat wellicht moeilijkheden opleverden bij de uitleg en adherentie van de interventie(s). Dit werd zoveel mogelijk voorkomen door de enkele deelnemers die de Nederlandse taal niet volledig machtig waren altijd een Nederlandstalig familielid of kennis mee te laten brengen tijdens de consultaties. Een laatste beperking tot slot is natuurlijk dat het onderzoek slechts op één locatie plaatsvond en de uitslag dus niet persé representatief zal zijn voor de rest van Vlaanderen en België.

6.4.Implicaties voor de praktijk en suggesties voor de toekomst

Gezien het enthousiasme van het gros van de deelnemers en de overwegend positieve uitkomsten van de interventies is er een grote motivatie binnen onze huisartsenpraktijk om dit onderzoek verder te zetten buiten deze thesis om. In de toekomst hopen we dan ook nauwer met potentiële deelnemers te kunnen samenwerken door middel van meer patiëntencontacten te genereren voor prediabeten, een vaste diëtiste aan te stellen en natuurlijk een langdurige follow-up plannen (minimaal 1 jaar) om zo het effect van een LCHF dieet op de lange termijn te evalueren. Los van het feit of de interventies succes hebben gehad is het goed dat er binnen de huisartsenpraktijk de richtlijnen van Domus Medica en NHG gevolgd worden, met specifiek in deze context het systematisch afnemen van de FINDRISC-score vanaf 40 jaar om zo het risico op een toenemende welvaartsziekte zoals T2DM op te sporen en er vroegtijdig preventief op in te werken. Dit werkt niet alleen gezondheidsbevorderend, maar zal ook financieel gunstiger voor de patiënt zijn (denk maar aan alle medicatie en co- morbiditeiten die met T2DM gepaard kunnen gaan). Een dergelijke screeningstool is er ook voor bedoeld om overbodige bloednames te vermijden. Natuurlijk moet er ook gerealiseerd worden dat HbA1c bepaling voorlopig nog niet terugbetaald is, en er dus prediabeten gemist zullen worden wanneer enkel de nuchtere glycemie in het bloed ''geprikt'' wordt. Dat een dergelijke interventie binnen onze huisartsenpraktijk geen overbodige luxe is blijkt wel uit het feit dat er momenteel 131 prediabeten in onze praktijk rondlopen die allen een risico hebben om in de loop der jaren T2DM te ontwikkelen. Niet alleen voor prediabeten, maar vermoedelijk ook voor T2DM patiënten kan dit LCHF dieet een positief effect hebben op hun glycemie-waardes, waardoor er bij een lagere HbA1c waarde minder tot geen medicatie meer nodig zal zijn. Voorts heeft deze studie door registratie van parameters ervoor gezorgd dat onze patiëntendossiers vollediger zijn.

7. Besluit

Een screening naar prediabetes lijkt geen overbodige luxe gezien het aantal gediagnosticeerde patiënten (n=131) in onze huisartsenpraktijk wat zich in een grijze zone tussen normoglycemie en T2DM bevindt. Hoewel het hier een relatief kleine studie betrof met de nodige beperkingen is er wel degelijk aangetoond dat zowel farmacologische als non-farmacologische interventies een siginificante verbetering van sommige glucose parameters kunnen bewerkstelligen en een (tijdelijke) halt kunnen toeroepen aan T2DM. Onduidelijk blijft welke interventie het meest succesvol is, doch met enige voorzichtigheid kan gesteld worden dat beide interventies elkaar lijken te ondersteunen. Een langdurigere en nauwere opvolging met meer deelnemers zal echter essentieel zijn om de betrouwbaarheid en het lange termijn effect van deze interventies te beoordelen binnen de huisartsenpraktijksetting. Desondanks levert zelfs een tijdelijke terugkeer naar normoglycemie ,zoals eerder vermeld, tot een significante risicoreductie op het krijgen van T2DM in vergelijking met patiënten die in het prediabetes stadium blijven hangen[20]. Een dergelijk praktijkverbeterend project draagt er mijn inziens ook zeker toe bij dat er verbetering optreedt op het gebied van gezondheidsbevordering (zowel fysiek als psychologisch), financiële aspecten, maar ook heel belangrijk: evidence based werken.

8.Referenties

1. Philip Koeck, Hilde Bastiaens, Katrien Benhalima, Hanne Cloetens, Luc Feyen, Patricia Sunaert et al. Domus Medica richtlijn: Diabetes Mellitus type 2 (internet). 29 oktober 2015.Beschikbaar via: https://www.domusmedica.be/varia/docman-alles/publiek/praktijkdocumenten/richtlijnen/726-diabetes-mellitus-type-2/file.html. Laatst geraadpleegd op 24 april 2018.
2. NIVEL Zorgregistraties eerste lijn (internet). Beschikbaar via: https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#node-prevalentie-diabetes-naar-leeftijd-en-geslacht Laatst geraadpleegd op 25 maart 2018.
3. FaMe-net (2011-2015) (internet). Beschikbaar via: https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/cijfers-context/huidige-situatie#bron--node-huisartsenregistratie-van-diabetes. Laatst geraadpleegd op 25 maart 2018.
4. Sciensano info. (internet) Beschikbaar via: https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/diabetes/cijfers. Laatste geraadpleegd op 28 april 2018
5. Diabetes in cijfers (internet) Beschikbaar via: https://www.diabetes.be/diabetes-cijfers. Laatst geraadpleegd op 20 maart 2018.
6. Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo H et al. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2((derde herziening)) Beschikbaar via: Huisarts Wet 2013;56(10):512-525. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2018.
7. : Lars Ryde´n* (ESC Chairperson) (Sweden), Peter J. Grant* (EASD Chairperson) (UK), Stefan D. Anker (Germany), Christian Berne (Sweden), Francesco Cosentino (Italy), Nicolas Danchin (France) Et. al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal Advance Access published August 30, 2013
8. Huang Y[1], Cai X[2], Mai W[3], Li M[1,4], Hu Y[1]. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016 Nov 23;355:i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953.
9. Di Pino A1, Urbano F1, Piro S1, Purrello F1, Rabuazzo AM1. Update on pre-diabetes: focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk.15-10-2016
10. Van Ommen B, Wopereis S, van Empelen P, van Keulen HM, Otten W, Kasteleyn M, et al. (2018) From Diabetes Care to Diabetes Cure— The Integration of Systems Biology, eHealth, and Behavioral Change. Front. Endocrinol. 8:381. doi: 10.3389/fendo.2017.00381
11. van Ommen B, van der Greef J, Ordovas JM, Daniel H. Phenotypic flexibility as key factor in the human nutrition and health relationship. Genes Nutr. 2014 Sep;9(5):423. doi: 10.1007/s12263-014-0423-5. Epub 2014 Aug 9.
12. Prof Tim Noakes (Author), Jason Fung MD (Author), Nina Teicholz (Author), Malcolm Kendrick MD (Author), Zoë Harcombe PhD (Author), Robert Cywes MD (Author), Diabetes unpacked: Just Science and Sense. No Sugar. Chapter 3: What causes Type 2 Diabetes? Coating Paperback – August 1, 2017. p. 299
13. Factsheet ‘’’Wat is keer diabetes2 om?’ Beschikbaar via: https://keerdiabetesom.nl/wp-content/uploads/2018/02/Factsheet-KDO-Final-feb-2018.pdf?utm_source=Zorgverleners+aanvraag+factsheet&utm_campaign=db422affe8-AUTOMATION_Bevestiging_Aanvraag_Factsheet&utm_medium=email&utm_term=0_25ad75193c-db422affe8-83377897. Laatst geraadpleegd op 4 maart 2018.
14. The GP Update Handbook spring/summer 2018

15. Ivanka Kraus.Insulineresistentie Vroege diagnostiek met HOMA-model. ORTHOmoleculair Magazine nr.6, 2011 [3 pagina's]
16. Shlomo MelmedKenneth Polonsky P. Reed LarsenHenry Kronenberg. Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition. Published Date: 27th May 2011. P. 1920
17. Virtue MA[1], Furne JK, Nuttall FQ, Levitt MD. Relationship Between GHb Concentration and Erythrocyte Survival Determined From Breath Carbon Monoxide Concentration. Diabetes Care. 2004 Apr;27(4):931-5.
18. Cavagnolli G[1,2], Pimentel AL[1], Freitas PA[1,3], Gross JL[1,4], Camargo JL[1,4].Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017 Feb 13;12(2):e0171315. doi: 10.1371/journal.pone.0171315. eCollection 2017.
19. Jae Won Hong, Jung Hyun Noh, and Dong-Jun Kim .Association between Alcohol Intake and Hemoglobin A1c in the Korean Adults: The 2011-2013 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS One. 2016; 11(11): e0167210. Published online 2016 Nov 28. doi: 10.1371/journal.pone.0167210
20. Online handbook GP Update: Chapter Diabetes →Prediabetes.Beschikbaar (mits account) via: https://gpcpd.com/handbook/GP%20Update/Diabetes/Screening%20for%20and%20preventing%20diabetes. Laatst geraadpleegd op 28 april 2018.
21. Stentz FB Brewer A1, Wan J2, Garber C1, Daniels B1, Sands C1 et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016 Oct 26;4(1):e000258. eCollection 2016.
22. Laura R Saslow, Jennifer J Daubenmier, Judith T Moskowitz, Sarah Kim, Elizabeth J Murphy, Stephen D Phinney et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. Published 2017 in Nutrition & Diabetes
23. Yuen A[1], Sugeng Y, Weiland TJ, Jelinek GA.lifestyle and medication interventions for the prevention or delay of type 2 diabetes mellitus in prediabetes: a systematic review of RCT. Aust N Z J Public Health. 2010 Apr;34(2):172-8. doi: 10.1111/j.1753-6405.2010.00503.x.
24. Lily M[1], Godwin M. Treating pre diabetes with metformin: systematic review and meta analysis. Can Fam Physician. 2009 Apr;55(4):363-9.
25. Ulrike Hostalek, Mike Gwilt, and Steven Hildemann. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. Drugs. 2015 Jul;75(10):1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.
26. Farmacotherapeutisch kompas, hoofdstuk metformine.(internet) Beschikbaar via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/metformine. Laatst geraadpleegd op 10 maart 2018.
27. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, *et al.*Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2017;5:e000354. doi: 10.1136/bmjdrc-2016-000354
28. Schwingshackl L[1], Chaimani A[2,3,4], Hoffmann G[5], Schwedhelm C[6], Boeing H[6.]A network meta-analysis on the comparative efficiacy of different dietary approaches on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Eur J Epidemiol. 2018 Feb;33(2):157-170. doi: 10.1007/s10654-017-0352-x. Epub 2018 Jan 4.
29. Santos FL[1], Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP.*Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obes Rev. 2012 Aug 21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01021.x.*
30. Ajala O[1], English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr. 2013 Mar;97(3):505-16. doi: 10.3945/ajcn.112.042457. Epub 2013 Jan 30.
31. Imamura F[1], Micha R[2], Wu JH[3], de Oliveira Otto MC[4], Otite FO[5], Abioye AI[6] et al. Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. PLoS Med. 2016 Jul 19;13(7):e1002087. doi: 10.1371/journal.pmed.1002087. eCollection 2016 Jul.

32. Hallberg, S.J., McKenzie, A.L., Williams, P.T. et al. Diabetes Ther (2018) 9: 583. https://doi.org/10.1007/s13300-018-0373-9
33. Tian Hu,[1,*] Lu Yao,[2] Kristi Reynolds,[3] Paul K. Whelton,[1] Tianhua Niu,[4] Shengxu Li,[1] Jiang He,[1] and Lydia A. Bazzano. The Effects of a Low-Carbohydrate Diet *vs.* a Low-Fat Diet on Novel Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2015 Sep; 7(9): 7978–7994.Published online 2015 Sep 17. doi: 10.3390/nu7095377
34. ©Amy L McKenzie, Sarah J Hallberg, Brent C Creighton, Brittanie M Volk, Theresa M Link, Marcy K Abner et al. A Novel Intervention Including Individualized Nutritional Recommendations Reduces Hemoglobin A1c Level, Medication Use, and Weight in Type 2 Diabetes. Originally published in JMIR Diabetes (http://diabetes.jmir.org), 07.03.2017.
35. Laura R Saslow, Jennifer J Daubenmier, Judith T Moskowitz, Sarah Kim, Elizabeth J Murphy, Stephen D Phinney, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. Published 2017 in Nutrition & Diabetes
36. Saslow LR[1], Mason AE[2], Kim S[3], Goldman V[2], Ploutz-Snyder R[4], Bayandorian H[5] et al .An Online Intervention Comparing a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet and Lifestyle Recommendations Versus a Plate Method Diet in Overweight Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res. 2017 Feb 13;19(2):e36. doi: 10.2196/jmir.5806.
37. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials
38. International system of units (SI Units). Beschikbaar via: https://www.questdiagnostics.com/dms/Documents/test-center/si_units.pdf. Laatst geraadpleegd op 20 april 2018
39. Interpretation of HOMA indices. Beschikbaar via: https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/HOMANoNormalRange.pdf. Laatst geraardpleegd op 20 april 2018.
40. M. AVONTS, H. CLOETENS, C. LEYNS, N. DELVAUX, N. DEKKER, A. DEMULDER.Domus medica standaard: Aanvraag van laboratoriumtests door huisartsen. Gevalideerd door CEBAM in maart 2011. Beschikbaar via: https://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/laboratoriumtests.html.
41. Labogids 2016-2017 Centrum voor Medische Analyse (CMA)
42. Jane Faerber. Het ultieme low carb kookboek. Zuid-Nederlandse Uitgeverij N.V. / Centrale Uitgeverij. 2016. P. 208
43. Diet Doctor (internet) Beschikbaar via: www.dietdoctor.com. Laatst geraadpleegd op 28 april 2018
44. SBU. Dietary treatment of diabetes. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2010. SBU report no 201 (in Swedish)

9. Bijlages:

Bijlage 1: Goedgekeurd protocol

CAT 2: *Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief.*

Gunstig advies van OBC

Bekijk status geschiedenis

2017-03-30 18:19:45

De OBC keurt de aanvraag goed, maar wil graag een antwoord op volgende vraag: Wie betaalt de 4 consultaties

Titel van de studie: Borderline Diabetes in de huisartsenpraktijk.
Reg nr: mp18886
Student(en): William Schreurs (william.schreurs@student.kuleuven.be - s0203105)
Promotor: Geert Goderis (geert.goderis@kuleuven.be - u0047213 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Opleiding: Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is: monocentrisch
De opdrachtgever is: academisch (universiteit,..)
Het onderzoek is: Het onderzoek is (gedeeltelijk) prospectief
Het onderzoek is: prospectief interventioneel onderzoek.
Gebruikte methode: met geneesmiddelen

BIJKOMENDE GEGEVENS:

Achtergrond:
In de huisartsenpraktijk waar ik als HAIO stage loop hebben we te maken met een diversiteit aan nationaliteiten, mede ingegeven door de mijnen die hier vroeger in dit gebied waren en die voor een bron van werkgelegenheid zorgden. We zien dan ook geregeld patiënten op onze consultatie van Turkse of Marokkaanse origine. Door o.a. de manier van leven zien we in deze populatie relatief veel diabetes mellitus voorbijkomen, vaak al op jonge leeftijd (1). Op groter vlak, in Belgie, is er de afgelopen tientallen jaren een stijging van type 2-diabetes, die vooral te wijten is aan de toegenomen welvaart met meer overgewicht, minder lichaamsbeweging en een langere levensverwachting. Vaak blijft de ziekte jarenlang onopgemerkt, omdat de klassieke symptomen van hyperglycemie, zoals dorst en polyurie, in tegenstelling tot bij diabetes type 1, weinig op de voorgrond treden.(1) De insulineresistentie, die al lang vóór de hyperglycemie aanwezig is, is geassocieerd met abdominale obesitas, hypertensie, dyslipidemie, hyperuricemie en een verhoogde kans op trombose. Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat deze clustering van risicofactoren, ofwel het metaboolsyndroom, het cardiovasculair risico aanzienlijk verhoogt (1). Om deze problemen voor te zijn willen we dus ingrijpen op een voorstadium van Diabetes Mellitus, namelijk pre-diabetes (borderline diabetes). Pre-diabetes is een situatie waarbij de glycemie verhoogd is, maar nog niet voldoet aan de diagnostische criteria van diabetes. Uit literatuuronderzoek blijkt dat Pre-diabetes geassocieerd wordt met meer cardiovasculaire schade in vergelijking met normoglycemie.(2) Om de ontwikkeling en complicaties van diabetes mellitus dus te vertragen of zelfs te voorkomen, is het belangrijk om de diagnose van pre-diabetes te stellen. Om de diagnose pre-diabetes te stellen zullen wij gebruik maken van 3 parametes die in de methodologie beschreven zijn. Eigenlijk is er nog een 4e ,zeer betrouwbare parameter, de orale glucose tolerantietest (OGTT), doch deze test wordt in de praktijk niet aangeraden voor systematisch gebruik omdat hij omslachtig is, onder strikt gestandaardiseerde

voorwaarden dient te verlopen en weinig reproduceerbaar is.(1) Wij willen de 3 parameters ook onderling met elkaar vergelijken met het oog op pre-diabetes omdat uit onderzoek blijkt dat er weinig concordantie is tussen de parameters nuchtere glycemie en HbA1c (2). Zo blijkt uit literatuuronderzoek dat er vaak al een stijging van HbA1c of insulineresistentie is (gepaard met stijging van het cardiovasculair risico) terwijl de nuchtere glycemie en OGTT nog lange tijd normaal is,en dat dit gestegen risico vergelijkbaar is met patiënten die al gediagnosticeerd zijn met Diabetes Mellitus type 2 (2) Nuchtere glycemie wordt door de American Diabetes Association (ADA) als eerste keuze naar voren gebracht,aangezien het een eenvoudige en goedkope test is. Nadeel is dat stress of een tussentijdse ziekte de glycemie tijdelijk kan doen stijgen. HbA1c is een minder gevoelige test en duurder, doch het vereist geen nuchtere toestand en weerspiegelt de gemiddelde suikerwaarde over een periode van 2-3 maanden. Dat dieet een grote rol kan spelen blijkt uit het feit dat een stijging van BMI 23 naar 35 kg/m2 leidt tot een 93 voudige stijging van Diabetes Mellitus type 2. Lifestyle maatregelen, inclusief gewichtsverlies en lichaamsbeweging, reduceren het risico op Diabetes met 58 %, terwijl therapeutische interventie in de vorm van metformine (1e keuze medicament bij Diabetes Mellitus) het risico met 32 % zal doen dalen (3) Metformine ondersteunt de werking van insuline in de lever en skeletspieren, en heeft zijn werkzaamheid ter preventie of vertraging van diabetes-ontwikkeling bewezen in grote RCT's zoals het Diabetes Prevention Program en andere studies. (4) De vragen die we ons tot slot zullen stellen zijn : Hoeveel pre-diabeten/ diabeten ontdekken we tijdens onze studie? Zien we verbetering of zelfs volledige remissie naar normale glucose-waarden na 6 maanden? Wat is het effect van metformine bovenop een high protein dieet? En hoe veranderen de parameters HbA1c, insuline en nuchtere glycemie zich t.o.v. elkaar vóór, én na de interventies?

Vraagstelling:

Wat is het effect van planmatige en gerichte interventies op basis van audits in de afzonderlijke huisartsenpraktijk op de screening naar borderline diabetes?

Methodologie:

Wij gaan alle asymptomatische patiënten in de leeftijdscategorie 40-55 jaar gedurende een 3-tal maanden screenen naar het risico op diabetes op basis van de FINDRISC-score.Deze leeftijdsgrens zullen wij verschuiven naar 25 jaar bij personen met een etniciteit geassocieerd aan een hogere incidentie van diabetes (o.a. Turks, Marokkaans en Zuid-Aziatisch). Alle patiënten die o.b.v. de FINDRISC-vragenlijst minimaal 7 punten scoren zullen wij onderwerpen aan een bloedname met bepaling van o.a. nuchtere glycemie, HbA1C ,insuline en lipide-profiel. Ons doel is om 100-150 patienten te recruteren voor de bloedname. Alle patiënten die vervolgens een HbA1c tussen de 5,7 en 6,49 % en/of insuline > 173 pmol/L en/of nuchtere glycemie 100-125 mg/dL hebben zullen wij diagnosticeren als pre-diabeet. Vervolgens zullen we deze groep willekeurig in tweeën splitsen. De eerste groep zullen wij enkel naar de diëtiste sturen voor een high protein (HP) dieet (3). De tweede groep zullen we niet alleen op een HP dieet zetten,maar tevens ook metformine opstarten. Wij zullen uiteraard de betreffende patiënten informeren over pre-diabetes, en hun wijzen op de voordelen en eventueel mogelijke bijwerkingen van de interventies. 6 maanden na de eerste bloedname zullen wij de pre-dabeten opnieuw onderwerpen aan exact dezelfde bloedname om het verschil te zien in voor en na meting. In principe betreffen het dus 4 consultaties in totaal op 6 maanden tijd. Consultatie 1: Uitleg geven over ons project, informed consent voorleggen,en afname FINDRISC-vragenlijst. Indien score van 7 of meer: planning bloedname. Consultatie 2: nuchtere bloedname. Consultatie 3: uitleg bloedresultaat en eventuele interventie opstarten. Consultatie 4: na 6 maanden exact dezelfde bloedname ter vergelijking. Om deze bloedtesten voor de patiënten betaalbaar te houden hebben we met een farmaceutische firma overeen weten te komen dat we voor de onderzoeksperiode gebruik mogen maken van een HbA1c meter. Dit scheelt de patiënt 8 € per HbA1c meting. Ook zijn wij in onderhandeling met het laboratorium om de bloednames voor de onderzoekspatiënten zo goedkoop mogelijk te krijgen. Tot slot zullen we m.b.v. nuchtere glucose en insuline de Beta-cel functie van de pancreas en insuline gevoeligheid (+ resistentie) schatten d.m.v. de HOMA calculator. Uiteraard blijven wij in de tussentijd bereikbaar voor de vragen van onze patiënten en zullen wij regelmatig in contact treden met onze diëtiste.

Referenties:

(1) Philip Koeck et al. Domus Medica richtlijn: Diabetes Mellitus type 2. 29 oktober 2015..

(2)Di Pino A1, Urbano F1, Piro S1, Purrello F1, Rabuazzo AM1. Update on pre-diabetes: focus on diagnostic criteria and cardiovascular risk.15-10-2016

(3) Stentz FB Brewer A1, Wan J2, Garber C1, Daniels B1, Sands C1, Kitabchi AE1. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial.26-10-2016

(4) Ulrike Hostalek, Mike Gwilt, and Steven Hildemann. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. Online gepubliceerd: 10 juni 2015

01907_1487522249_4743_FINDRISC_score_VOORBEELD_pdf.pdf
99977_1487524599_2442_Informed_consent_Borderline_diabetes_pdf.pdf

Bijlage 2: Gunstig advies Ethisch comité

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Borderline Diabetes in de huisartsenpraktijk" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Borderline Diabetes in de huisartsenpraktijk" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

De OBC keurt de aanvraag goed, maar wil graag een antwoord op volgende vraag: Wie betaalt de 4 consultaties?

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Bijlage 3: Statistische verwerking van de resultaten

1.HbA1c

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. verschil HbA1c Voor-Na Groep 1	,16216	,17216	,02830	,10476	,21956	5,729	36	,000

Conclusie: verschil is significant.

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. verschil HbA1c Voor-Na Groep 2	,19286	,16314	,03083	,12960	,25612	6,255	27	,000

Conclusie: verschil is significant

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. Verschil HbA1c totaal	,17538	,16773	,02080	,13382	,21695	8,430	64	,000

Conclusie: verschil HbA1c Totaal voor-na: SIGNIFICANT verschil

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper
Gem. verschil. HbA1c tussen groep 1 en 2 bij START:	,825	,367	,065	63	,948	,00492	,07536	-,14567	,15551

Conclusie: NIET significant verschil tussen groep 1 en 2 bij start

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
	Gem. verschil HbA1c tussen groep 1 en 2 na 6 maanden	,306	,582	,473	63	,638	,03562	,07525	-,11475	,18599

Conclusie: verschil HbA1c tussen groep 1 en 2 na 6 maanden: NIET significant

2. NUCHTERE GLYCEMIE

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Gem. Verschil nuchtere glycemie GROEP 1	Voor	93,6486	37	10,58357	1,73993
	Na	92,7568	37	10,70930	1,76060

Paired Samples Test

	Paired Differences	t	df	Sig. (2-

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Gem. verschil nuchtere glycemie GROEP 1	,89189	10,55879	1,73585	-2,62858	4,41237	,514	36	,611

Conclusie: GEEN SIGNIFICANT VERSCHIL in nuchtere glycemie GROEP 1 voor-na

Paired Samples Test

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
				Lower	Upper			
Gem. verschil nuchtere glycemie GROEP 2	1,82143	13,26106	2,50611	-3,32068	6,96353	,727	27	,474

Conclusie: GEEN SIGNIFICANT VERSCHIL in nuchtere glycemie GROEP 2 voor-na

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. verschil nuchtere glycemie Totaal	1,29231	11,70967	1,45241	-1,60921	4,19382	,890	64	,377

Conclusie: GEEN significant verschil nuchtere glycemie VOOR-NA

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper
Gem. Verschil nuchtere glycemie tussen groep 1 en 2: START	,280	,599	-1,943	63	,057	-5,27992	2,71769	-10,71079	,15095

Conclusie: Verschil nuchtere glycemie tussen groep 1 en 2: START : NIET significant

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
	Gem. Verschil nuchtere glycemie tussen groep 1 en 2 na 6 mananden	,018	,894	-1,600	63	,115	-4,35039	2,71937	-9,78462	1,08385

Conclusie: Verschil nuchtere glycemie tussen groep 1 en 2 na 6 maaden: NIET SIGNIFICANT

3. NUCHTERE INSULINE

Paired Samples Test

	Paired Differences							
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Gem. Verschil nuchtere insuline groep 1	14,49459	69,704002	11,45927	-8,74588	37,735007	1,265	36	,214

Conclusie: GEEN significant verschil nuchtere insuline groep 1 VOOR-NA

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. Verchil nuchtere insuline groep 2 voor-na	64,76429	149,72440	28,29525	6,70723	122,82135	2,289	27	,030

Conclusie: WEL significant verschil nuchtere insuline groep 2 VOOR-NA

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. Verchil nuchtere insuline Totaal START	36,14923	113,22394	14,04370	8,09371	64,20475	2,574	64	,012

Conclusie: WEL significant verschil nuchtere insuline totaal voor

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Gem. Verschil nuchtere insuline tussen groep 1 en 2 START	7,009	,010	-3,002	63	,004	-87,13668	29,02854	-145,14558	-29,12777

Conclusie: verschil nuchtere insuline tussen groep 1 en 2 bij start: SIGNIFICANT

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Gem. Verschil nuchtere insuline tussen groep 1 en 2 na 6 maanden	1,924	,170	-1,828	63	,072	-36,86699	20,17046	-77,17444	3,44046

Conclusie: Verschil nuchtere insuline tussen groep 1 en 2 na 6 maanden: NIET SIGNIFICANT

Paired Samples Test

	Paired Differences							
				95% Confidence Interval of the Difference				
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Gem. verschil IR groep 1 VOOR-NA	,25459	1,24957	,20543	-,16203	,67122	1,239	36	,223

Conclusie: verschil IR groep 1 VOOR-NA: NIET significant

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. Verschil IR groep 2 voor-na	,89607	2,26199	,42748	,01896	1,77318	2,096	27	,046

Conclusie: WEL significant verschil IR groep 2 VOOR-NA

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference Lower	Upper			
Gem. verschil IR totaal voor-na	,53092	1,77182	,21977	,09189	,96996	2,416	64	,019

Conclusie: WEL significant verschil IR TOTAAL voor-na

Independent Samples Test

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Verschil IR groep 1 en 2 START	4,256	,043	-2,934	63	,005	-1,31625	,44854	-2,21258	-,41991

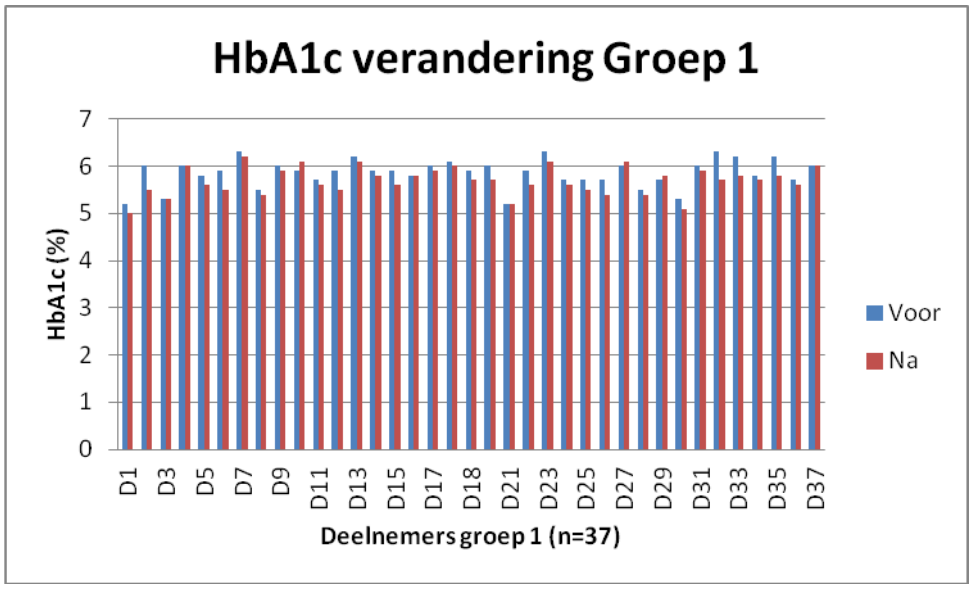
Conclusie: Verschil IR tussen groep 1 en 2 bij de start: SIGNIFICANT

Independent Samples Test

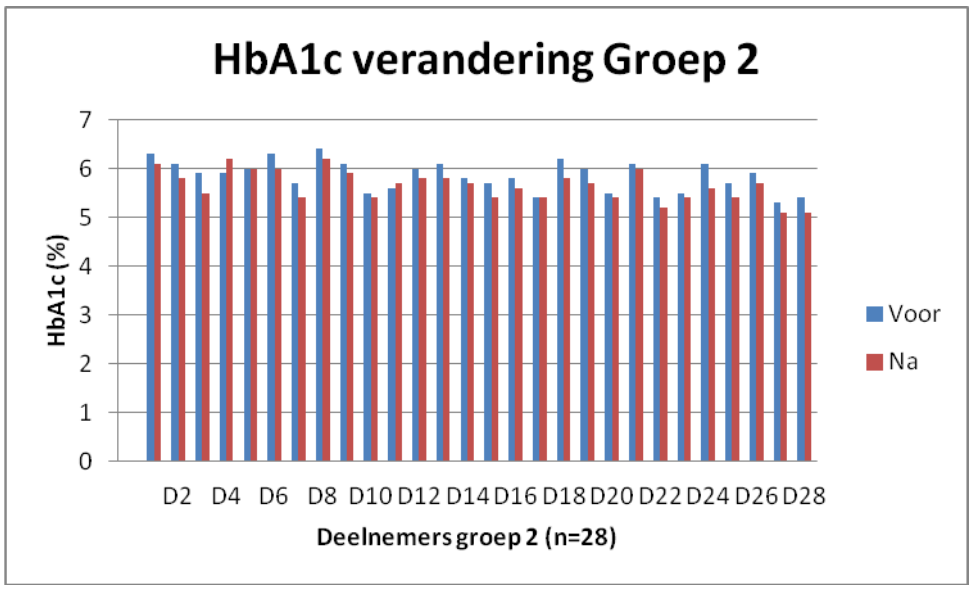
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
								95% Confidence Interval of the Difference	
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Verschil IR tussen groep 1 en 2 na 6 maanden	1,777	,187	-1,856	63	,068	-,67477	,36347	-1,40111	,05157

Conclusie: Verschil IR tussen groep 1 en 2 na 6 maanden: NIET SIGNIFICANT

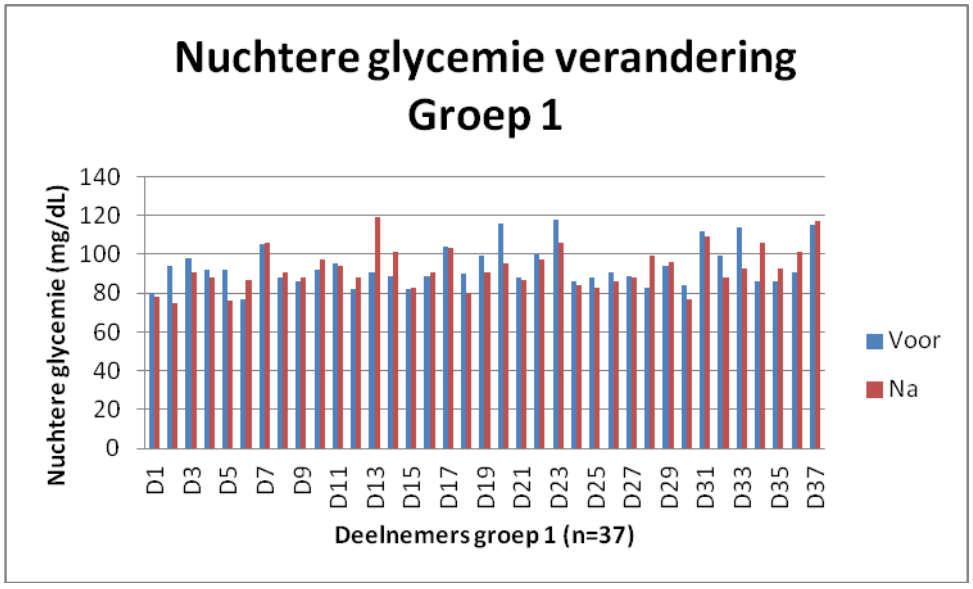
Bijlage 4: Verandering in (pre-)diabetesparameters per deelnemer



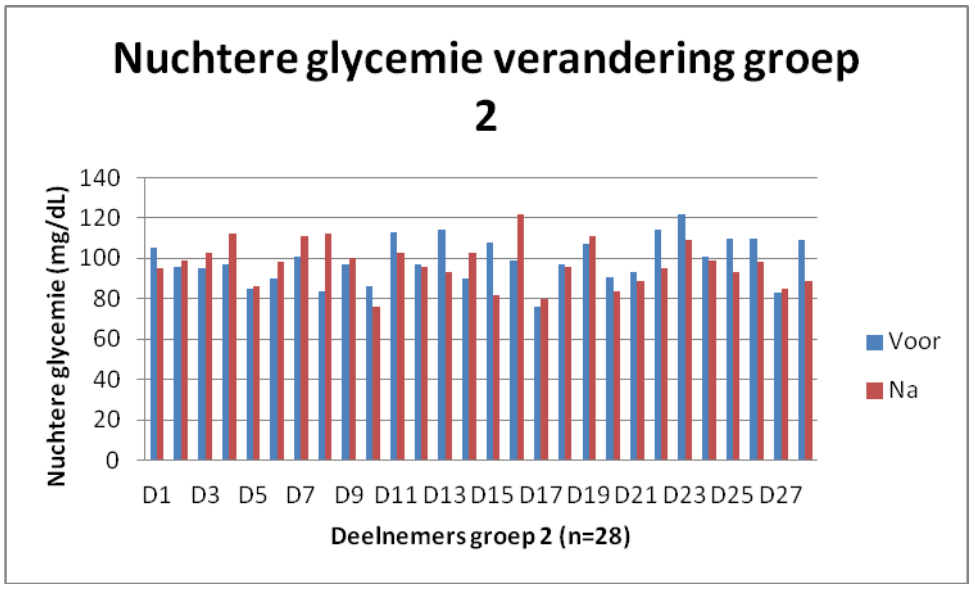
Bijlage figuur 1. HbA1c verandering in groep 1 per deelnemer afzonderlijk.



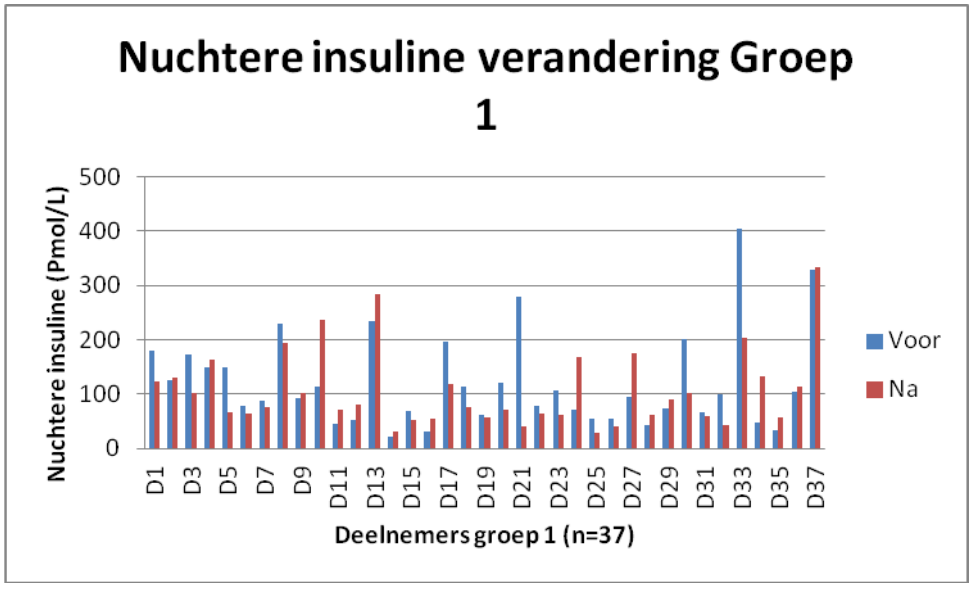
Bijlage figuur 2. HbA1c verandering in groep 2 per deelnemer afzonderlijk.



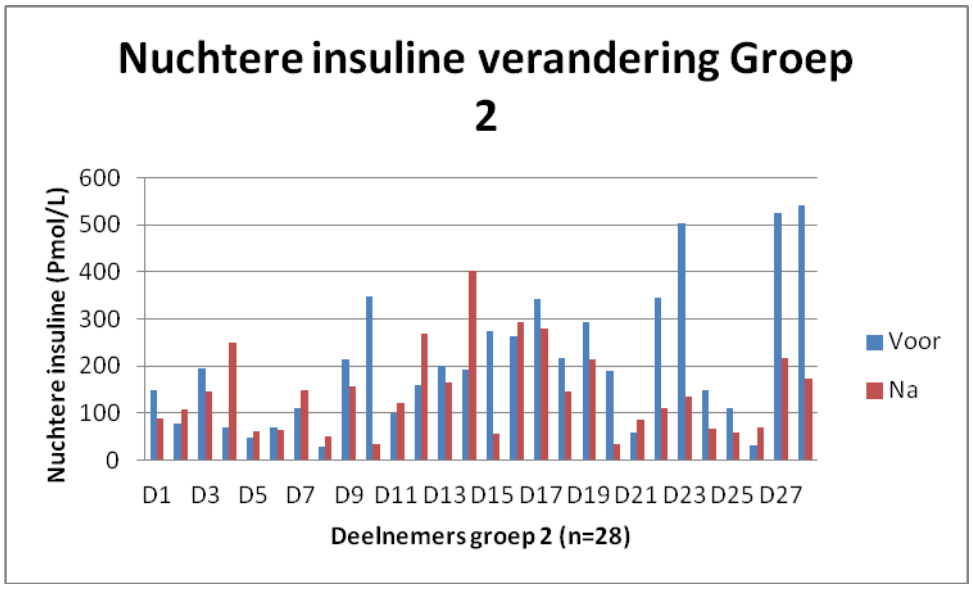
Bijlage figuur 3. Nuchtere glycemie verandering in groep 1 per deelnemer afzonderlijk.



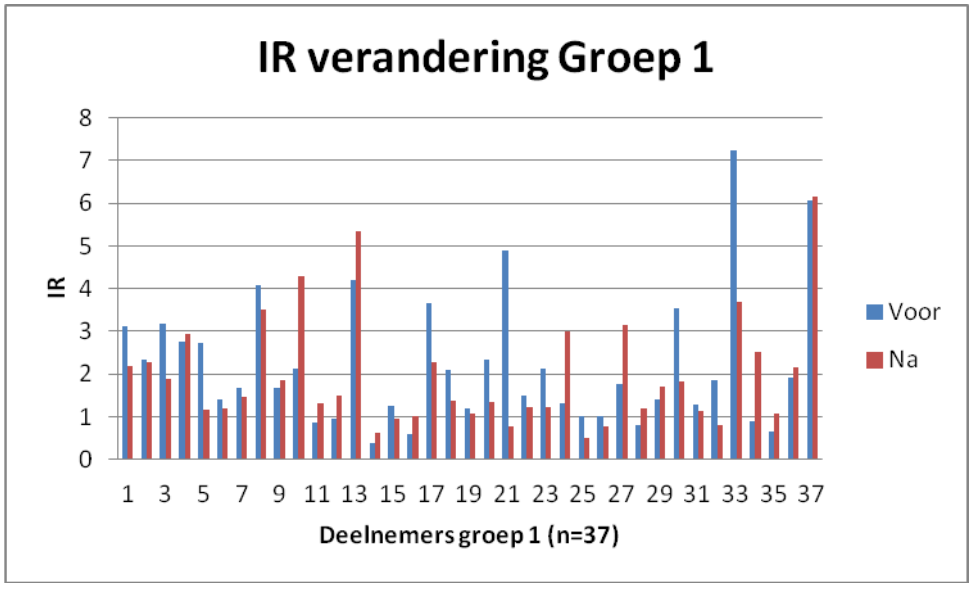
Bijlage figuur 4. Nuchtere glycemie verandering in groep 2 per deelnemer afzonderlijk.



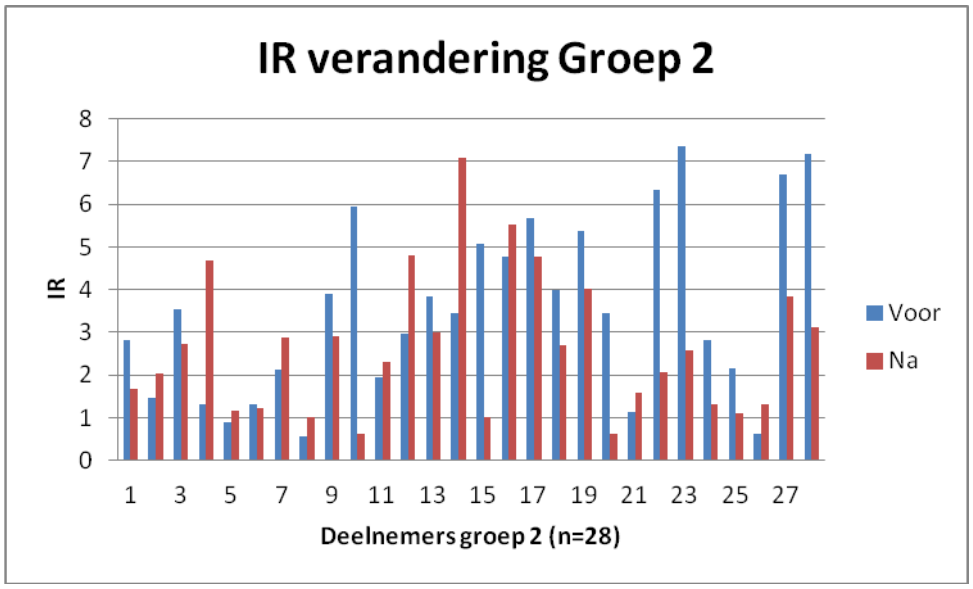
Bijlage figuur 5. Nuchtere insuline verandering in groep 1 per deelnemer afzonderlijk.



Bijlage figuur 6. Nuchtere insuline verandering in groep 2 per deelnemer afzonderlijk.



Bijlage figuur 7. IR verandering in groep 1 per deelnemer afzonderlijk.



Bijlage figuur 8. IR verandering in groep 2 per deelnemer afzonderlijk.