




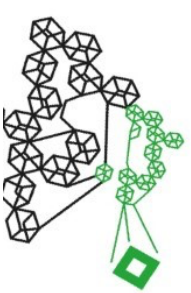
Het verband tussen HbA_{1c}, Time In Range en ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van type 2-diabetes mellitus patiënten in het DIAbetes en LifEstyle Cohort Twente: een retrospectief cohortonderzoek



Faculty of Science and Technology
BSc GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

AUTEUR
S.F. Goossink (Sem)

BEGELEIDING
Eerste begeleider: Dr. Annemieke Konijnendijk
Tweede begeleiders: Niala den Braber, Msc/ Prof. dr. Miriam Vollenbroek
Externe begeleider: Prof. dr. Goos Laverman



Datum: 30 juni 2022

Het verband tussen HbA_{1c}, Time In Range en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van type 2-diabetes mellitus patiënten in het DIAbetes en LifEstyle Cohort Twente: een retrospectief cohortonderzoek

Sem F. Goossink¹

¹ Faculty of Science and Technology, Gezondheidswetenschappen, Universiteit van Twente, 7522NB Enschede, Nederland

Samenvatting

Doelstelling: Om de hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken bij type 2-diabetes mellitus (T2DM) te kunnen reduceren, is een beter begrip van de invloed van het geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}) en de Time In Range (TIR) op ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken belangrijk. Door middel van dit mogelijke verband kunnen ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van T2DM-patiënten al eerder worden geïntervenieerd en kunnen de hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken worden gereduceerd.

Onderzoeksmethoden: Voor het verband tussen HbA_{1c} en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken, werd data van geïncludeerde T2DM-patiënten van het DIAbetes en LifEstyle Cohort Twente (DIALECT) ($n = 518$) gebruikt. De patiënten waren hierbij onderverdeeld in drie HbA_{1c}-categorieën: goed, matig en slecht (≤ 53 , $54-62$ en ≥ 63 mmol/mol of ≤ 7 , $7.1-7.8$, en $\geq 7.9\%$). Daarnaast werd data van T2DM-patiënten in DIALECT-2 ($n = 109$) gebruikt voor het verband tussen de TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Deze patiënten waren opgedeeld in vier TIR-categorieën met daarbij de Time Above Range (TAR) en Time Below Range (TBR): goede glucoseregulatie (TIR $>70\%$, TBR $<4\%$, en TAR $<25\%$), slechte glucoseregulatie met hyperglykemie (TAR $>25\%$), slechte glucoseregulatie met hypoglykemie (TBR $>4\%$) en een slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie (TAR $>25\%$ en TBR $>4\%$). Verder werd over dezelfde periode en van alle T2DM-patiënten uit het DIALECT, data uit Elektronische Patiëntendossiers verzameld over de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken door middel van het programma CTcue (IQVIA Business).

Resultaten: Geen significante verschillen zijn gevonden tussen het HbA_{1c} en de ziekenhuisopnamen ($P = 0,70$) en de SEH-bezoeken ($P = 0,75$) in het DIALECT. Ook voor het afzonderlijk bekeken verband tussen het HbA_{1c} en de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken van het DIALECT, zijn geen significante verschillen gevonden ($P = 0,66$). Verder waren voor de continue glucose parameters (TIR, TAR, TBR) ook geen significante verschillen gevonden in verband tot de ziekenhuisopnamen ($P = 0,38$) en de SEH-bezoeken ($P = 0,55$).

Conclusie: Aan de hand van deze studie is het niet mogelijk om een verband tussen HbA_{1c}, TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken te concluderen. Om de resultaten te kunnen vergelijken met andere HbA_{1c} en TIR-waarden in relatie tot de hoeveelheid ziekenhuisopnamen, is onderzoek bij andere chronische ziekten nodig. Ook dient toekomstig onderzoek het verband tussen de continue glucose parameters en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken verder te onderzoeken.

Kernwoorden: type 2-diabetes mellitus; HbA_{1c}; Continue Glucose Monitoring; Time In Range; ziekenhuisopnamen; SEH-bezoeken

Inleiding

Type 2-diabetes mellitus (T2DM) is het meest voorkomende type diabetes en wordt gekenmerkt door onvoldoende insulineproductie of insuline-resistentie [1]. In 2020 is de prevalentie van dit type diabetes ruim 1 miljoen in Nederland. T2DM-patiënten staan op de derde plaats, met een Disability Adjusted Life Years (DALY) van 201.000, van de top tien ziektelast door acute en lange termijn diabetescomplicaties zoals hart- en vaatziekten, blindheid, nefropathie en pijnlijke ledematen [2,3].

Om de complicaties te behandelen worden gezondheidsdiensten, zoals ziekenhuisopnamen en spoedeisende hulp (SEH) bezoeken, minimaal twee

keer zo vaak gebruikt door T2DM-patiënten dan door de algemene bevolking [4,5]. Dit komt neer op ruim 9.000 klinische ziekenhuisopnamen, waarvan in totaal 67.000 opnamedagen in 2019 [2]. Hierdoor wordt de opnamecapaciteit beperkt en brengt het lasten voor de patiënt met als gevolg toenemende zorgkosten [6,7]. Om deze belasting voor de gezondheidszorg te voorkomen is preventie van diabetescomplicaties, die verband houden met de glucoseregulatie, een belangrijk behandeldoel in de T2DM-zorg.

Het evalueren van de glucoseregulatie vindt vaak plaats door het geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}) te controleren en door zelfmonitoring. Het HbA_{1c} weerspiegelt het gemiddelde glucosegehalte van de afgelopen 2-3 maanden en heeft als doel een waarde

van ≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$] aan te houden om het risico op diabetescomplicaties te beperken [8]. Daarentegen neemt de kwaliteit van de glucose-regulatie af en neemt het risico op diabetescomplicaties toe wanneer het HbA_{1c} gemiddeld (54-62 mmol/mol [7.1-7.8%]) of hoog (≥ 63 mmol/mol [$\geq 7.9\%$]) is [9,10]. Het HbA_{1c} kan dus als parameter worden gebruikt om de glucoseregulatie op de lange termijn te evalueren. Echter geeft het geen glucoseschommelingen en hoeveelheden hypo-of hyperglykemische episodes weer.

De literatuur laat zien dat het gebruik van het HbA_{1c} voor de evaluatie van de glucoseregulatie achterhaald raakt door de hiervoor genoemde beperkingen en de komst van nieuwe technieken om de glucoseregulatie te evalueren. Een nieuwe techniek waar men steeds vaker gebruik van maakt, is continue glucosemonitoring (CGM) met daarbij de verkregen parameters Time in Range (TIR), Time Above Range (TAR) en Time Below Range (TBR) om de glucoseregulatie te evalueren [11,12]. In tegenstelling tot het HbA_{1c}, is het mogelijk om met de TIR inzicht te krijgen in glucoseschommelingen en hypo's en hyper's. De TIR is de hoeveelheid tijd per dag dat de (bloed)glucosewaarden binnen de streefwaarden van 3,9-10 mmol/L zitten voor meer dan 70% per 24 uur dag [13–15]. Het gebruik van deze parameters neemt in de T2DM-zorg steeds verder toe, doordat het een uitgebreider beeld geeft van de glucoseregulatie dan slechts het HbA_{1c} [15]. Ook wordt het gebruik van CGM sinds 1 januari 2021 voor vele patiënten gedekt door de zorgverzekering onder hulpmiddelenzorg [2].

Tot op heden worden de hiervoor genoemde parameters voornamelijk gebruikt bij het evalueren van de glucoseregulatie en het maken van voorspellingen op een verhoogd risico op diabetescomplicaties, die zowel op de langere termijn als acuut kunnen optreden [10,13,15]. Het zou echter logisch zijn om ook deze parameters van de glucoseregulatie te gebruiken als relevante parameters voor de hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van T2DM-patiënten. Het is tot op heden niet bekend in welke mate de parameters HbA_{1c} en TIR van T2DM-patiënten zorgen voor toenemende ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Verder onderzoek is relevant om al eerder te interveniëren of parameters van de glucoseregulatie zouden kunnen zorgen voor een verhoogde hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken en of dit verband mogelijk zou kunnen bijdragen aan het reduceren van de hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken bij T2DM-patiënten.

De hypothese voor deze studie, is dat een goede glucoseregulatie met een HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol en een TIR $>70\%$, TBR $<4\%$ en TAR $<25\%$ tot minder ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken bij T2DM-patiënten leidt. Daarnaast is de hypothese dat een hoger HbA_{1c} en een TAR $>25\%$, door een verhoogd risico op hyperglykemieën, de hoeveelheid ziekenhuisopnamen zou doen toenemen. Verder

wordt verwacht dat een TBR $>4\%$, door een verhoogd risico op hypoglykemieën, de hoeveelheid SEH-bezoeken zou doen toenemen. Het doel van deze studie is om het verband tussen het HbA_{1c}, TIR, TAR en TBR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van type 2-diabetes mellitus patiënten in het DIAbetes and LiFEstyle Cohort Twente (DIALECT) te onderzoeken.

Onderzoeksdesign en methoden

Inclusie van patiënten

De medische patiëntgegevens van de geselecteerde T2DM-patiënten zijn afkomstig uit het DIAbetes en Lifestyle Cohort Twente (DIALECT). Het DIALECT is een observationeel cohort van de routine diabeteszorg, uitgevoerd in het Ziekenhuisgroep Twente Ziekenhuis (Almelo en Hengelo, Nederland). Het DIALECT bestaat uit twee subcohorten (DIALECT-1 en DIALECT-2). Van beide subcohorten wordt data gebruikt binnen dit onderzoek. Voor DIALECT-1 betreft het medische gegevens van 545 T2DM-patiënten, die geworven zijn tussen september 2009 en januari 2016. Daarnaast bevat DIALECT-2 medische gegevens die tussen maart 2017 en mei 2019 zijn verzameld van 127 T2DM-patiënten. De DIALECT studie werd uitgevoerd in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki en de richtlijnen van goede klinische praktijk. Goedkeuring vond plaats door de lokale instellingscommissies (METC-registratienummers NL57219.044.16 en 1009.68020). Daarnaast is de studie geregistreerd in het Nederlands Trial Register (<https://www.trialregister.nl>, trialcode NTR5855).

Dataverzameling

DIALECT data

Datagegevens van het DIALECT, zijn voor deze studie gebruikt om analyses te kunnen uitvoeren. De DIALECT data werd verkregen, door medische- en medicatiegegevens uit elektronische patiëntendossiers en metingen. Gegevens over gewicht, lengte en taille-en heupomtrek werden door middel van metingen verzameld. Verder werd de Body Mass Index (BMI) verkregen door deze te berekenen met het gewicht delen door de lengte in het kwadraat (kg/m²). Daarnaast werd de gemiddelde polsdruk gemeten door de Dinamap (GE Medical systems, Milwaukee, WI, VS). Ook waren routinematige laboratoriumtesten uitgevoerd in veneus bloed om het HbA_{1c} en cholesterol te verkrijgen. Daarnaast werd de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) berekend met Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formule. Tot slot zijn de gegevens bij de patiënten geverifieerd. Al eerder is een uitgebreide beschrijving van de onderzoeksprocedures van DIALECT-1 beschreven [16]. Daarnaast werden CGM-gegevens verzameld van patiënten in DIALECT-2. Om deze gegevens te verzamelen, hadden patiënten driemaal een afspraak

op de poli in het ziekenhuis. Deze drie afspraken vonden plaats binnen een tijdsbestek van twee weken. Door middel van een FreeStyle Libre-sensor (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) werden de CGM-gegevens verzameld [14].

Ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken

In dit onderzoek is data verzameld over ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken, die hebben plaatsgevonden tussen september 2009 en mei 2019, van de geselecteerde patiënten ($n = 672$) uit DIALECT door middel van het programma CTcue (IQVIA Business). Het programma CTcue is een zoekmachine om zowel gestructureerde als ongestructureerde data uit elektronische patiëntendossiers te halen door middel van zoektermen. Om in deze studie de data over de SEH-bezoeken te verzamelen, is allereerst met de term afspraken gezocht naar 'SEH'. De voor de 'SEH' verkregen hits ($n = 413$) moesten voldoen aan vooraf opgestelde criteria: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019', omschrijving 'SEH', afspraak code 'SEH', afdeling 'Spoedeisende Hulp' en status 'Voldaan'. Om deze data te toetsen is ook gekeken naar de hits in de term verslagen 'SEH medische dossier' ($n = 9$) met criteria: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019' en verslagtype 'SEH medisch dossier'. Ook zijn de hits bekeken bij de term zorgactiviteiten 'SEH' ($n = 420$) met als criteria: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019', omschrijving 'Spoedeisende hulp contact op de SEH-afdeling' en afdeling 'SEH SEH', '283 Acute Opname Afdeling'. Door de sterke overeenkomst in hits met de termen afspraken en zorgactiviteiten, is steekproefsgewijs ($n = 20$) gekeken naar de overeenkomsten en verschillen in de SEH-bezoeken. Hierbij is geconcludeerd dat het kleine verschil in hits ($n = 7$) bij deze termen, is ontstaan door het gebrek aan data over SEH-bezoeken eerder dan 2011. Het DIALECT is eerder gestart dan 2011. Om die reden zijn we uitgegaan van de data dat verkregen is via de term zorgactiviteiten 'SEH' ($n = 420$).

Vervolgens is gekeken naar de data over de ziekenhuisopnamen. De data zijn hierbij verzameld met de term opnamen 'Opname'. De hits ($n = 579$) bij deze term zijn verzameld met de criteria: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019' en status 'Ontslagen'. Het totale aantal hits bij deze term, is inclusief de dagopnamen en de klinische opnamen die beiden zijn meegenomen in deze studie. Om deze data te toetsen is ook gekeken naar de hits ($n = 467$) in de term zorgactiviteiten 'Klinische opname'. Voor deze term zijn de volgende criteria gebruikt: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019', omschrijving 'Klinische opname' en exclusie van afdeling 'SEH SEH' en '283 Acute Opname Afdeling'. Bij deze hits zijn echter geen dagopnamen inbegrepen. Ook zijn de hits ($n = 522$) bekeken in de term verslagen 'Klinische brieven'. De gebruikte criteria zijn: startdatum 'vanaf 01-09-2009 tot en met 31-05-2019' en verslagtype 'Klinische brief'. Doordat

de hits van de term opnamen en verslagen het meest overeenkwamen, is gekeken naar de verschillen en overeenkomsten in deze termen. Bij de term verslagen 'Klinische brieven' zijn ook klinische brieven dubbel of ter aanvang van de klinische opname in een klinische brief gezet. Hierdoor kwamen de klinische brieven niet geheel overeen met het werkelijke aantal ziekenhuisopnamen. Daarnaast ontbrak data over de dagopnamen bij de term verslagen. Deze data over de dagopnamen zijn bij de term opnamen wel meegenomen. Vandaar dat is gekozen voor de data via de term opnamen 'Opname' ($n = 579$).

Diabetes gerelateerde SEH-bezoeken

Per patiënt uit het DIALECT, is gekeken naar de reden per SEH-bezoek ($n = 1239$) over de geselecteerde periode van tien jaar. Doordat de redenen van de SEH-bezoeken wel of niet diabetes gerelateerd kunnen zijn, is gekeken naar de redenen waarvan wij zeker wisten dat deze diabetes gerelateerd waren. De volgende termen zijn gebruikt voor de reden van opname: hypo, hyper, TIA, hypotensie, hypertensie, hyperglycemie, hypo-glycemie, hoge bloedsuiker, lage bloedsuiker, diabetische voet, ulcus voet, onregelde dm, dm denovo, braken door dm, diabetische ketoacidose, infectie door dm en amputatie door dm. De desbetreffende patiënten zijn vervolgens meegenomen in de analyse.

Statistische analyses

Categoriseren van het HbA_{1c} en TIR

Om te beoordelen of het HbA_{1c} in verband staat met de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken, worden allereerst de T2DM-patiënten van DIALECT verdeeld in drie veelgebruikte HbA_{1c}-categorieën: Categorie 1 "goede glucoseregulatie met HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$]", categorie 2 "matige glucoseregulatie met HbA_{1c} van 54-62 mmol/mol [$7,1-7,8\%$]" en categorie 3 "slechte glucose-regulatie met HbA_{1c} ≥ 63 mmol/mol [$\geq 7,9\%$]" [14].

Vervolgens zijn voor het beoordelen van het verband tussen de TIR-categorieën en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken, alle patiënten van DIALECT-2 opgedeeld in vier categorieën met TIR, TAR en TBR: Categorie 1 "goede glucoseregulatie TIR $>70\%$ ($3,9-10,0$ mmol/L), TBR $<4\%$ ($>3,9$ mmol/L) en TAR $<25\%$ ($>10,0$ mmol/L)", categorie 2 "slechte glucoseregulatie met hyperglykemie TAR $>25\%$ ($<10,0$ mmol/L)", categorie 3 "slechte glucoseregulatie met hypoglykemie TBR $>4\%$ ($<3,9$ mmol/L)" en categorie 4 "slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie TAR $>25\%$ ($<10,0$ mmol/L) en TBR $>4\%$ ($<3,9$ mmol/L)" [12].

Het kwam voor dat patiënten zowel in de slechte glucoseregulatie met hyperglykemie (TAR $>25\%$) en de slechte glucoseregulatie met hypoglykemie (TBR $>4\%$) werden geplaatst. Om verdubbeling te voorkomen, zijn deze patiënten vervolgens in de slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie (TAR $>25\%$ en TBR $>4\%$)

geplaatst. Aan de hand van deze HbA_{1c} en TIR-categorieën kunnen goede, matige en slechte glucoseregulaties met elkaar vergeleken worden in relatie tot de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken.

Statistisch toetsen

Statistische analyses om het verband tussen HbA_{1c}, TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken te bepalen, zijn uitgevoerd met behulp van het programma RStudio (Versie 2022.02.0+443). Alle uitkomstvariabelen worden geëvalueerd met beschrijvende statistische methoden. Normaal verdeelde variabelen worden weergegeven als gemiddelde ± SD. Daarnaast worden niet-normaal verdeelde variabelen weergegeven als mediaan [Q1-Q3] en de dichotome variabelen worden weergegeven als getallen (percentage).

Vervolgens zijn de verschillen tussen eerst de drie HbA_{1c}-categorieën en daaropvolgend de vier TIR-categorieën, statistische geanalyseerd met een ANOVA bij een normale verdeling en een post hoc Tukey Honest bij een significant verschil. Bij een niet-normale verdeling is een Kruskal Wallis gebruikt met een post hoc Dunn Test wanneer sprake was van een significant verschil. In deze studie worden *P*-waardes <0.05 als significant beschouwd. Afzonderlijk vinden univariabele regressieanalyse plaats tussen de drie

HbA_{1c}-categorieën en de mogelijke determinanten en tussen de vier TIR-categorieën en de mogelijke determinanten. De univariabele regressieanalyses worden geëvalueerd met RStudio door een Kruskal Wallis of een ANOVA. Mogelijke determinanten die getest worden zijn leeftijd, geslacht, duur van de diabetes, BMI, waist/hip ratio, polsdruk, eGFR, alcoholgebruik, insulinegebruik, rookgedrag, serumcholesterol en aanwezigheid van micro-en macrovasculaire complicaties. De variabelen die hierbij een *P*-waarde <0,15 worden geselecteerd. Daarna wordt een multivariabele analyse uitgevoerd tussen de onafhankelijke determinant, ook wel het HbA_{1c}, met de daarbij significante variabelen die van invloed kunnen zijn op de uitkomstvariabelen ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Tot slot wordt dezelfde multivariabele analyse ook uitgevoerd tussen de onafhankelijke determinanten TIR, TAR, en TBR met de daarbij significante variabelen die van invloed kunnen zijn op de uitkomstvariabelen ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken van het DIALECT

Over de geselecteerde periode, waren in totaal 672 T2DM-patiënten geïncludeerd in het DIALECT cohort. In totaal voldeden 518 patiënten aan de

Tabel 1: Karakteristieken van de totale DIALECT populatie naar HbA_{1c}-categorie

Karakteristiek	N	Totale populatie	HbA _{1c} ≤ 53 mmol/mol (1)	HbA _{1c} 54-62 mmol/mol (2)	HbA _{1c} ≥ 63 mmol/mol (3)	<i>P</i> -waarde	Post hoc test
Aantal patiënten, <i>n</i>		518,0 (100)	184,0 (35.5)	165,0 (31,9)	169,0 (32,6)		
Leeftijd, jaren	518	64,0 ± 10	63,3 ± 9,7	64,5 ± 9,7	64,3 ± 10,8	0,50	
Geslacht, <i>n</i> mannen	518	311,0 (60,3)	105,0 (57,1)	110,0 (66,7)	96,0 (56,8)	0,10	
Diabetesduur, jaren	518	13,3 ± 8,9	11,2 ± 8,5	13,2 ± 8,5	15,6 ± 9,4	<i>p</i> <0,001	1 < 2 < 3
BMI, kg/m ²	518	32,9 ± 6,15	33,0 ± 6,7	32,2 ± 5,7	33,5 ± 5,9	0,70	
Waist/hip ratio, cm/cm	515	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,3	
Polsdruk, mm Hg	514	73,0 ± 13,0	72,7 ± 13,9	72,0 ± 12,1	74,5 ± 12,7	0,2	
eGFR, ml/min	516	70,4 ± 21,6	67,0 ± 22,1	72,5 ± 20,9	71,9 ± 21,5	<i>p</i> <0,05	1 < 2
Alcoholgebruik, units/maand	511	4,0 [0,0-26,5]	3,0 [0,0-29,0]	6,0 [0,0-30,0]	3,0 [0,0-18,0]	0,4	
Insulinegebruik, units/maand	518	32,0 [0,0-76,0]	22,0 [0,0-70,0]	36,0 [0,0-76,0]	32,0 [0,0-79,0]	0,1	
Microvasculaire complicaties, <i>n</i>	516	346,0 (66,8)	120,0 (65,2)	108,0 (65,5)	118,0 (69,8)	0,6	
Macrovasculaire complicaties, <i>n</i>	518	191,0 (36,9)	71,0 (38,6)	51,0 (30,9)	69,0 (40,8)	0,1	
Roken, packs/day per year	489	10,0 [0,0-24,5]	14,0 [0,0-29,0]	10,0 [0,0-24,0]	4,0 [0,0-20,0]	<i>p</i> <0,05	1 > 2 > 3
Serumcholesterol, units/maand	516	4,1 ± 1,0	4,0 ± 0,9	4,0 ± 0,9	4,2 ± 1,1	0,1	

Data wordt beschreven als getal (percentage), gemiddelde ± SD en mediaan [Q1-Q3]. eGFR, estimated glomerular filtration rate

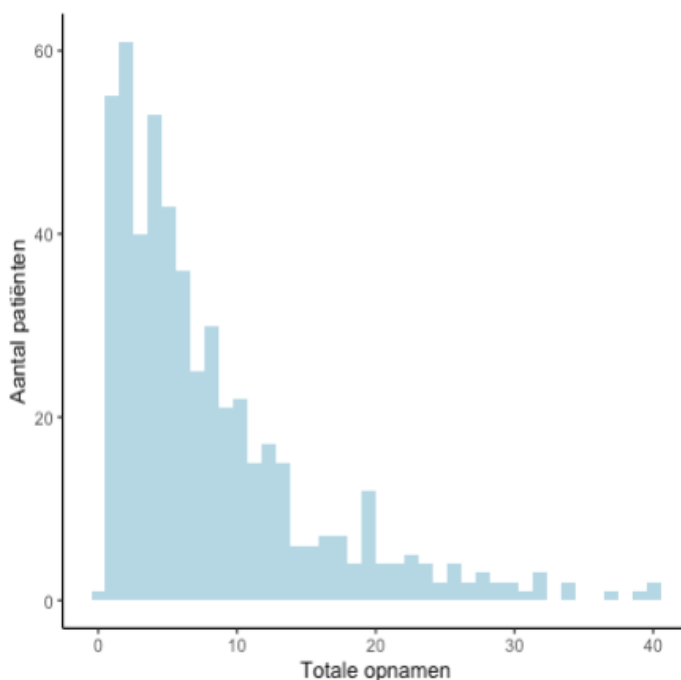
inclusiecriteria. Patiënten zijn geëxcludeerd, doordat gevalideerde follow-up gegevens ontbraken betreffende de “ziekenhuisopnamen” en “SEH-bezoeken” ($n= 74$). Daarnaast zijn patiënten geëxcludeerd vanwege het ontbreken aan medische gegevens ($n= 80$). Van de geïncludeerde patiënten was de mediaan 4,0 [2,0-8,0] voor het totaal aantal ziekenhuisopnamen (dagopnamen + klinische opnamen). De mediaan voor alleen de klinische opnamen was 2,0 [1,0-4,0]. Ook de mediaan voor de dagopnamen was 2,0 [1,0-4,0]. Daarnaast was de mediaan van de SEH-bezoeken 1,0 [0,0-3,0]. Van alle patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria, hadden 184 patiënten een laag HbA_{1c} (≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$]), 165 patiënten hadden een matig HbA_{1c} (54-62 mmol/mol [7,1 – 7,8%]) en 169 patiënten hadden een hoog HbA_{1c} (≥ 63 mmol/mol [$\geq 7,9\%$]) (Tabel 1). De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 64 jaar. Van de geïncludeerde patiënten was 60,3% man en 39,7% vrouw. De gemiddelde diabetes duur was 13,3 jaren en het gemiddelde BMI was 32,9 kg/m².

De prevalentie van de lange termijn complicaties was hoog. Om de nabij twee derde van de patiënten leed aan microvasculaire complicaties. Daarnaast leed iets meer dan één derde van de patiënten aan macrovasculaire complicaties. Voor de micro-en macrovasculaire complicaties kon geen statistische significantie tussen de verschillende HbA_{1c}-categorieën worden aangetoond. Naast de diabetesduur, die significant verschilde tussen de HbA_{1c}-categorieën, verschilde ook het eGFR en het rookgedrag significant tussen de categorieën. Een hoog eGFR werd geassocieerd met een matige glucoseregulatie (HbA_{1c} 54-62 mmol/mol [7,1–7,8%]). Daarnaast werd het hoogste rookgedrag geassocieerd met een HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$].

Ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken tussen de HbA_{1c}-categorieën

Over een periode van tien jaar, is 89,2% van de geselecteerde patiënten vaker dan één keer

Figuur 1: Aantal totale opnamen per patiënt in het DIALECT



opgenomen in het ziekenhuis vanwege een SEH-bezoek, klinische opname of dagopname. Zie Figuur 1 voor de hoeveelheid totale opnamen (dagopnamen + klinische opnamen + SEH-bezoeken) per patiënt. Ook afzonderlijk bekeken, is de meerderheid van de patiënten voor klinische opnamen (58,9%) en dagopnamen (60,4%) vaker dan één keer in het ziekenhuis geweest. Voor de SEH-bezoeken geldt dat de meerderheid slechts eenmalig of geen bezoek (51,9%) heeft gebracht aan de SEH. In Tabel 2 worden de gemiddelde hoeveelheid SEH-bezoeken, klinische opnamen, dagopnamen, totale ziekenhuisopnamen en totale opnamen weergegeven per patiënt van een desbetreffende HbA_{1c}-categorie. Door middel van statistisch toetsen, is aangetoond dat het verband tussen de drie HbA_{1c}-categorieën en de ziekenhuis-opnamen ($P= 0,70$) en SEH-bezoeken ($P= 0,75$) niet significant is.

Tabel 2: Gemiddelde aantal opnamen per patiënt per HbA_{1c}-categorie

	HbA _{1c} ≤ 53 mmol/mol	HbA _{1c} 54-62 mmol/mol	HbA _{1c} ≥ 63 mmol/mol	Totale populatie	P-waarde
<i>N</i>	184,0 (35,5)	165,0 (31,9)	169,0 (32,6)	518,0 (100,0)	
SEH	2,3 \pm 2,6	2,8 \pm 3,8	2,2 \pm 3,0	2,4 \pm 3,1	0,75
Klinische opnamen	3,0 \pm 2,9	3,1 \pm 3,4	3,1 \pm 3,5	3,1 \pm 3,4	0,87
Dagopnamen	2,8 \pm 3,2	2,4 \pm 2,5	2,6 \pm 2,4	2,6 \pm 2,7	0,36
Totale ziekenhuisopnamen (dagopnamen + klinische opnamen)	5,9 \pm 5,0	5,5 \pm 5,2	5,6 \pm 4,8	5,7 \pm 5,0	0,70
Totale opnamen (SEH + klinische opnamen + dagopnamen)	8,1 \pm 6,8	8,3 \pm 8,5	7,9 \pm 7,2	8,1 \pm 7,5	0,69

Data wordt beschreven als getal (percentage) en gemiddelde \pm SD

Tabel 3: Gemiddeld aantal diabetes gerelateerde SEH-bezoeken per patiënt per HbA_{1c}-categorie

HbA _{1c} -categorie	HbA _{1c} ≤53 mmol/mol	HbA _{1c} 54-62 mmol/mol	HbA _{1c} ≥63 mmol/mol	Totale populatie	P-waarde
N	18,0 (30,0)	25,0 (41,7)	17,0 (28,3)	60,0 (100,0)	
Diabetes gerelateerde SEH-bezoeken	4,3 ± 3,5	5,3 ± 3,5	5,4 ± 4,7	5,0 ± 4,2	0,66

Data wordt beschreven als getal (percentage) en gemiddelde ± SD

Diabetes gerelateerde SEH-bezoeken tussen de HbA_{1c}-categorieën

Van de in totaal 518 patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria, hadden 60 patiënten over de bekeken periode de SEH bezocht voor diabetes gerelateerde complicaties (n= 297). Van deze patiënten hadden 18 patiënten een laag HbA_{1c} (≤53 mmol/mol [≤7,0%]), 25 patiënten hadden een matig HbA_{1c} (54-62 mmol/mol [7,1 – 7,8%]) en 17 patiënten hadden een hoog HbA_{1c} (≥63 mmol/mol [≥ 7,9%]) (Tabel 3). Het verband tussen de HbA_{1c}-categorieën en de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken per patiënt is niet significant (P = 0,66). Hetzelfde geldt voor de HbA_{1c}-categorieën afzonderlijk en de SEH-bezoeken per patiënt in de desbetreffende categorie.

Patiëntkarakteristieken voor DIALECT-2

In DIALECT-2 waren in totaal 127 T2DM-patiënten geïncludeerd. Patiënten zijn geëxcludeerd, doordat gevalideerde follow-up gegevens ontbraken betreffende de “ziekenhuisopnamen” en “SEH-

bezoeken” (n = 18). Uiteindelijk zijn 109 patiënten geïncludeerd voor verder onderzoek naar het verband tussen de TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Van de geïncludeerde patiënten was een mediaan van 5,0 [3,0-9,0] voor het totaal aan ziekenhuisopnamen (dagopnamen + klinische opnamen). Verder kwamen de medianen van de klinische opnamen, dagopnamen en SEH-bezoeken overeen met die van DIALECT. Van alle patiënten die voldeden aan de inclusiecriteria, hadden 40 patiënten een goede glucoseregulatie (TIR >70% [3,9-10,0 mmol/L], TBR <4% [>3,9 mmol/L] en TAR<25% [>10,0 mmol/L]), 44 patiënten een slechte glucoseregulatie met hyperglykemie (TAR >25% [<10,0 mmol/L]), 18 patiënten een slechte glucoseregulatie met hypoglykemie (TBR >4% [<3,9 mmol/L]) en 7 patiënten een slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie (TAR >25% [<10,0 mmol/L] en TBR>4% [<3,9 mmol/L]) (Tabel 4). Verdere patiëntkarakteristieken kwamen sterk overeen met het DIALECT.

Tabel 4: Karakteristieken van de DIALECT-2 populatie naar TIR-categorie

Karakteristiek	N	Totale populatie	Goede glucoseregulatie (TIR >70%, TBR <4% en TAR <25%) (1)	Slechte glucoseregulatie met hyperglykemie (TAR > 25%) (2)	Slechte glucoseregulatie met hypoglykemie (TBR > 4%) (3)	Slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie (TAR > 25% en TBR > 4%) (4)	P-waarde	Post hoc test
Aantal patiënten, n		109,0 (100)	40,0 (36,7)	44 (40,4)	18,0 (16,5)	7,0 (6,4)		
Leeftijd, jaren	109	64,0 ± 10,9	61,1 ± 12,0	67,6 ± 10,7	65,8 ± 7,4	64,9 ± 9,3	0,67	
Geslacht, n mannen	109	67,0 (61,5)	23,0 (57,5)	27,0 (61,4)	14,0 (77,8)	3,0 (42,9)	0,52	
Diabetesduur, jaren	109	14,6 ± 9,8	11,9 ± 9,1	16,8 ± 10,8	15,2 ± 7,8	15,4 ± 10,8	0,16	
BMI, kg/m ²	109	31,8 ± 5,0	32,3 ± 5,5	31,4 ± 4,7	31,2 ± 4,1	32,6 ± 7,1	0,64	
Waist/hip ratio, cm/cm	109	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,75	
Polsdruk, mm Hg	105	71,3 ± 11,9	72,1 ± 11,6	70,5 ± 12,6	71,4 ± 12,7	71,9 ± 9,0	0,85	
HbA _{1c} , mmol/mol	109	61,5 ± 13,1	55,2 ± 7,86	69,5 ± 13,9	53,4 ± 8,9	68,4 ± 11,1	0,09	
eGFR, ml/min	109	73,0 [57,0-87,0]	81,5 [69,0-90,0]	68,5[56,0-84,0]	69,5 [48,0-77,0]	68,0 [49,0-79,0]	P <0,05	1 > 2, 3

Alcoholgebruik, units/maand	108	2,0 [0,0-18,0]	7,5 [0,0-25,0]	1,0 [0,0-8,0]	0,0 [0,0-4,0]	6,0 [2,0-18,0]	P <0,05	1 > 3
Insulinegebruik, units/maand	109	30,0 [0,0-71,0]	0,0 [0,0-51,0]	45,0 [0,0-84,0]	37,0 [2,0-87,0]	40,0 [9,0-87,0]	P <0,05	1 < 3
Microvasculaire complicaties, n	109	66,0 (60,6)	19,0 (28,8)	30,0 (45,0-5,0)	11,0 (16,7)	6,0 (9,1)	0,13	
Macrovasculaire complicaties, n	109	40,0 (36,7)	11,0 (27,5)	17,0 (42,0-5,0)	7,0 (17,5)	5,0 (12,5)	P <0,05	1 > 4
Roken, packs/day x year	98	6,0 [0,0-20,0]	8,0 [0,0-21,0]	0,0 [0,0-15,0]	14,0 [0,0-29,0]	0,0 [0,0-20,0]	0,50	
Serumcholesterol, units/maand	109	4,1 ± 1,0	4,2 ± 0,9	4,4 ± 1,2	4,1 ± 1,2	4,0 ± 1,0	0,74	

Data wordt beschreven als getal (percentage), gemiddelde ± SD en mediaan [Q1-Q3]. eGFR, estimated glomerular filtration rate

Ongeveer één derde van de patiënten in DIALECT-2 leed aan macrovasculaire complicaties, hierbij werd een statistisch significant verschil aangetoond tussen de TIR-categorieën. Ook verschilden het eGFR, alcoholgebruik en insulinegebruik significant tussen de TIR-categorieën. Door middel van deze studie hebben wij een associatie gevonden tussen een hoog eGFR en hoog alcoholgebruik bij patiënten met een goede glucoseregulatie (TIR >70% [3,9-10,0 mmol/L], TBR <4% [>3,9 mmol/L] en TAR <25% [>10,0 mmol/L]).

Ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken tussen de TIR-categorieën

In totaal hebben 799 dagopnamen, klinische opnamen en SEH-bezoeken plaatsgevonden in DIALECT-2. Hiervan waren 247 SEH-bezoeken, 316 klinische opnamen en 236 dagopnamen. Van deze patiënten is 86,3% vaker dan één keer opgenomen geweest in het ziekenhuis voor een dagopname, klinische opnamen of SEH-bezoeken. Geen enkele patiënt heeft hierbij

nooit een dagopname, klinische opname of SEH-bezoek gehad. In Tabel 5 zijn de gemiddelde SEH-bezoeken, klinische opnamen, dagopnamen, totale ziekenhuisopnamen en totale opnamen per patiënt per TIR-categorie weergegeven. Aan de hand van statistisch toetsen, is geconcludeerd dat het verband tussen de TIR-categorieën en het gemiddeld aantal ziekenhuisopnamen ($P=0,38$) en SEH-bezoeken ($P=0,55$) niet significant is.

Discussie

De studie onderzocht het verband tussen HbA_{1c}, TIR, en de hoeveelheid ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van type 2-diabetes mellitus patiënten in het Diabetes en LifeStyle Cohort Twente. Deze studie is één van de weinige onderzoeken dat voor de glucoseregulatie zowel gekeken heeft naar het HbA_{1c} en de continue glucose parameters in relatie tot de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van T2DM-patiënten. Aan de hand van deze data zijn verschillende bevindingen gevonden.

Tabel 5: Gemiddelde aantal opnamen per patiënt per TIR-categorie

TIR-categorie	Goede glucoseregulatie (TIR > 70%, TBR < 4% en TAR < 25%)	Slechte glucoseregulatie met hyperglykemie (TAR > 25%)	Slechte glucoseregulatie met hypoglykemie (TBR > 4%)	Slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemie (TAR > 25% en TBR > 4%)	Totale populatie	P-waarde
N	40,0 (36,7)	44,0 (40,4)	18,0 (16,5)	7,0 (6,4)	109,0 (100)	
SEH	2,2 ± 2,5	2,3 ± 2,7	1,9 ± 2,0	3,6 ± 4,9	2,3 ± 2,7	0,55
Klinische opnamen	2,5 ± 2,8	3,1 ± 2,9	2,3 ± 2,4	5,1 ± 6,1	2,9 ± 3,1	0,21
Dagopnamen	2,0 ± 2,1	2,6 ± 2,8	1,5 ± 1,4	2,6 ± 1,8	2,2 ± 2,3	0,99
Totale ziekenhuisopnamen (dagopnamen + klinische opnamen)	4,5 ± 4,5	5,6 ± 4,6	3,8 ± 3,1	7,7 ± 6,0	5,0 ± 4,5	0,38
Totale opnamen (SEH + klinische opnamen + dagopnamen)	6,7 ± 6,4	7,9 ± 6,6	5,7 ± 4,5	11,3 ± 10,6	7,3 ± 6,6	0,40

Data wordt beschreven als getal (percentage) en gemiddelde ± SD

De eerste belangrijke bevinding van deze studie, is dat geen verschillen gevonden zijn tussen het HbA_{1c} en de ziekenhuisopnamen ($P = 0,70$) en de SEH-bezoeken voor verschillende gezondheidsproblemen ($P = 0,75$). Echter verschilt ons resultaat met eerdere onderzoeken die de relatie tussen het HbA_{1c} en de ziekenhuisopnamen SEH-bezoeken onderzochten. Hieruit bleek namelijk dat het aantal ziekenhuisopnamen toenam bij hoge HbA_{1c}-waarden [6,17]. Ook bleek uit de literatuur dat patiënten met hoge HbA_{1c}-waarden vaker de SEH bezochten [18]. Mogelijke verklaringen voor het verschil in resultaten, zijn toe te wijzen aan de kleine populatie ($n = 518$), het gebruik van slechts één HbA_{1c}-waarde voor diverse ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken en een tijdsperiode van tien jaar waarover de opnamen bekeken zijn in deze studie. Hierdoor is het niet mogelijk om in deze studie de significantie te kunnen aantonen. Wel is de observatie van meerwaarde, omdat voor het HbA_{1c} in verband tot de ziekenhuisopnamen ook gekeken is naar de klinische opnamen en dagopnamen. Verder is de populatie representatief voor een ziekenhuispopulatie met type 2-diabetes waarvan onder andere de duur van de diabetes bekende gegevens waren.

Een tweede belangrijke bevinding, is dat geen verschillen gevonden zijn tussen het HbA_{1c} en de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken ($P = 0,66$). Zoals eerder vermeld, liet de literatuur zien dat patiënten met hoge HbA_{1c}-waarden vaker de SEH bezochten [18]. Deze trend is ook terug te zien in onze data voor de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken. Patiënten met matige HbA_{1c}-waarden (54-62 mmol/mol [7,1 – 7,8%]) en hoge HbA_{1c}-waarden (≥ 63 mmol/mol [$\geq 7,9\%$]) hadden gemiddeld per patiënt 5,4 diabetes gerelateerde SEH-bezoeken. Terwijl de lage HbA_{1c}-waarden (≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$]) gemiddeld per patiënt 4,3 diabetes gerelateerde SEH-bezoeken hadden. Echter, mogelijk vanwege de kleine populatie ($n = 60$) voor de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken, het gebruik van slechts één HbA_{1c}-waarde per patiënt en een geselecteerde tijdsperiode van tien jaar, is het niet mogelijk om in deze studie de significantie aan te tonen. De observatie is van meerwaarde, omdat voor een geselecteerde groep de SEH-bezoeken diabetes gerelateerd waren, terwijl dit bij vergelijkbare studies niet het geval was.

Een derde belangrijke bevinding is dat wanneer gekeken wordt naar de continue glucose parameters, geen verschillen gevonden zijn voor de ziekenhuisopnamen ($P = 0,38$) en SEH-bezoeken ($P = 0,55$). Echter laat in deze studie de slechte glucoseregulatie met hyper- en hypoglykemieën (TAR $>25\%$ [$<10,0$ mmol/L] en TBR $>4,0\%$ [$<3,9$ mmol/L]) een trend zien van de hoogste hoeveelheden gemiddelde SEH-bezoeken ($3,6 \pm 4,9$), klinische opnamen ($5,1 \pm 6,1$) en dagopnamen ($2,6 \pm 1,8$) per patiënt. Interessant is dat in vergelijking met een lage HbA_{1c}-waarde, dat een goede glucoseregulatie genoemd wordt, een goede glucoseregulatie met TIR

$>70\%$, TBR $<4\%$ en TAR $<25\%$ wel lijkt te zorgen voor minder ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Ondanks dat in eerdere onderzoeken een sterke relatie was gevonden tussen het HbA_{1c} en TIR, is hier toch sprake van een verschil in resultaten [11,19]. Belangrijk hierbij is de mogelijkheid om met de CGM-parameters inzicht te krijgen in glucoseschommelingen en hypo- of hyperglykemische episodes, waar het HbA_{1c} in tekortschiet [13,14]. Enigszins suggereert dit dat het van meerwaarde is om te kijken naar de CGM-parameters dan naar het HbA_{1c}. Echter, is ook hier sprake van een kleine onderzoekspopulatie ($n = 109$), waardoor het niet mogelijk is om in deze studie de significantie te kunnen aantonen.

In deze studie zijn mogelijke associaties aangetoond. Deze associaties zijn geen rechtstreeks bewijs van onderliggende causaliteit (oorzaak-gevolg relatie). Ook kunnen de associaties andersom gelden. De eerste associatie was dat hoog eGFR werd geassocieerd met een HbA_{1c} 54-62 mmol/mol [7,1 – 7,8%] en een glucoseregulatie met TIR $>70\%$ [3,9-10,0 mmol/L], TBR $<4\%$ [$>3,9$ mmol/L] en TAR $<25\%$ [$>10,0$ mmol/L]. De literatuur toonde aan dat dat een HbA_{1c} bereik tussen de 7-8% het gunstigste is om chronische nierziekten ten gevolge van een laag eGFR te voorkomen [20]. Deze associatie komt overheen met onze associatie. Daarnaast bleek uit de literatuur dat een lagere TIR geassocieerd werd met meer diabetische perifere neuropathie symptomen en chronische nierziekten ten gevolge van een laag eGFR [21]. Ook deze associatie komt overheen. Andere associaties zijn dat een hoog rookgedrag geassocieerd wordt met een HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$] en een hoog alcoholgebruik met een (TIR $>70\%$ [3,9-10,0 mmol/L], TBR $<4\%$ [$>3,9$ mmol/L] en TAR $<25\%$ [$>10,0$ mmol/L]). Uit de literatuur bleek het roken van sigaretten te zorgen voor een toename in het HbA_{1c} [22]. Naar verwachting zullen patiënten met reeds hoge HbA_{1c} waarden minder roken dan patiënten met lage HbA_{1c} waarden. Dit is ook uit onze studie gebleken. Patiënten met lage HbA_{1c} waarden kunnen de effecten van het roken naar waarschijnlijkheid beter opvangen dan patiënten met hoge HbA_{1c} waarden. Hetzelfde geldt voor een goede glucoseregulatie (TIR $>70\%$ [3,9-10,0 mmol/L], TBR $<4\%$ [$>3,9$ mmol/L] en TAR $<25\%$ [$>10,0$ mmol/L]) met veelvuldig alcoholgebruik (7,5 units/maand). Uit de literatuur bleek dat veelvuldig alcoholgebruik (± 65 gram/dag) van negatieve invloed is op de bloedglucosewaarden [23]. Naar waarschijnlijkheid zullen, net als de patiënten met een HbA_{1c} ≤ 53 mmol/mol [$\leq 7,0\%$] en een hoog rookgedrag, de patiënten met een goede glucoseregulatie vaker alcohol nuttigen. Verder was in de literatuur nog weinig bekend over alcoholgebruik in verband tot de CGM-parameters.

Onze studie kent enkele sterke punten. De gebruikte data zijn afkomstig van een cohort met ziekenhuis type 2-diabetes mellitus patiënten,

waardoor het representatief is voor T2DM-patiënten binnen de tweedelijns zorg. Verder zijn de stappen en zoektermen voor het verzamelen van de data uit CTcue zo goed mogelijk geregistreerd. Ook zijn bij deze dataverzameling verschillende zoektermen getoetst om de betrouwbaarheid te verhogen. Tot slot is de data gemeten in het dagelijks leven van de patiënten en niet in bijvoorbeeld een lab-setting.

Naast de sterke punten kent deze studie ook verscheidende beperkingen. Ten eerste waren er enkele beperkingen rondom de methode van dataverzameling over de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken in CTcue. Het is namelijk onbekend of de gebruikte zoektermen ervoor hebben gezorgd, dat alle mogelijke opnamen uit CTcue verkregen zijn. Ook waren alleen ZGT-opnamen beschikbaar en was het met CTcue niet mogelijke externe opnamen te verzamelen. Ten tweede is niet onderzocht welke chronische aandoeningen de T2DM-patiënten in het DIALECT verder hadden en mogelijk van invloed zijn geweest op de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Ten derde was het gedurende dit onderzoek niet mogelijk, om te achterhalen in hoeverre de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken van de DIALECT-patiënten diabetes gerelateerd waren. Door de grote hoeveelheid data over de reden van ziekenhuisopnamen of SEH-bezoek en het gebrek aan medische kennis, kon slechts voor enkele SEH-bezoeken worden bepaald of deze diabetes gerelateerd waren. Een vierde beperking is dat slechts één HbA_{1c}-waarde was gebruikt van iedere patiënt over de geselecteerde periode van tien jaar. Hierdoor is het mogelijk dat de gebruikte HbA_{1c}-waarde niet overeenkomt met de HbA_{1c}-waarde van het moment van ziekenhuisopname of SEH-bezoek. Hetzelfde geldt voor de TIR, TAR en TBR-waarden. Ten vijfde zijn in deze studie relatief kleine patiëntengroepen gebruikt. Mogelijk is dit van invloed geweest op de resultaten waardoor deze niet significant waren. Ten zesde was het niet mogelijk om de verkregen resultaten te vergelijken met andere chronische ziekten, doordat deze data ontbrak.

Deze studie heeft plaatsgevonden om te onderzoeken of het HbA_{1c} en de CGM-parameters, bruikbaar zijn als relevante parameters voor ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken bij T2DM-patiënten. Onderzoek hierna is relevant om aan de hand van het HbA_{1c} en TIR al eerder te kunnen interveniëren op ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken en of dit verband kan bijdragen aan het reduceren van ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken. Uit de literatuur bleek namelijk dat T2DM-patiënten minimaal twee keer zo vaak gebruik maakten van de gezondheidsdiensten dan de algemene bevolking [4,5]. Het vele gebruik van de gezondheidsdiensten, blijkt ook uit deze studie. Van de geselecteerde patiënten is 89,2% vaker dan één keer opgenomen in het ziekenhuis vanwege een SEH-bezoek, klinische opname of dagopname. Het gebruik van het HbA_{1c} en TIR als relevante parameters, kan baten bieden in de

tweedelijns zorg om de opnamecapaciteit te vergroten en lasten voor de patiënt te reduceren met als gevolg afnemende zorgkosten.

Toekomstig onderzoek is nodig om het verband tussen het HbA_{1c} en TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken verder te onderzoeken bij een grotere onderzoekspopulatie en bij andere chronische ziekten zoals obesitas. Hierbij zal een steekproefgrootte van 1014 patiënten (95% betrouwbaarheidsinterval, 50% nauwkeurigheidsmarge en 3% foutmarge), representatief zijn en de betrouwbaarheid van het onderzoek verhogen [24]. Daarnaast kan de in deze studie reeds aanwezige trend tussen de TIR-categorieën en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken verder onderzocht worden, zodat deze voor een representatieve onderzoekspopulatie een verbeterde weergave kan geven dan alleen het HbA_{1c}. Ook dient het ziektebeeld van een patiënt in kaart te worden gebracht om een optimale HbA_{1c} en TIR-waarde te kunnen definiëren voor het reduceren van ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken door diabetes gerelateerde complicaties.

Conclusie

Samenvattend, aan de hand van deze studie is het niet mogelijk om een verband tussen het HbA_{1c}, TIR en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken te concluderen voor type 2-diabetes mellitus patiënten in het DIALECT. Voor het verband tussen HbA_{1c} en de ziekenhuisopnamen ($P = 0,70$), de SEH-bezoeken voor verschillende gezondheidsproblemen ($P = 0,75$) en de diabetes gerelateerde SEH-bezoeken ($P = 0,66$) zijn geen verschillen gevonden. Daarnaast zijn voor de TIR ook geen verschillen gevonden voor de ziekenhuisopnamen ($P = 0,38$) en SEH-bezoeken ($P = 0,55$). Om de resultaten te kunnen vergelijken is onderzoek bij andere chronische ziekten zoals obesitas nodig. Ook dient toekomstig onderzoek het verband tussen de CGM-parameters en de ziekenhuisopnamen en SEH-bezoeken verder te onderzoeken.

Artikelinformatie

Dankbetuigingen

Ik wil Niala den Braber, Msc, Dr. Annemieke Konijnendijk en Prof. Dr. Goos Laverman bedanken voor hun begeleiding gedurende deze studie. Verder bedank ik Anouk Veldhuis voor het opzetten van de DIALECT-triallist in CTcue. Ook wil ik Brenda Voorthuis bedanken voor de ondersteuning bij de statistische analyses. Tot slot bedank ik Ziekenhuisgroep Twente voor het mogen bijdragen aan de DIALECT studie, waaronder het includeren van T2DM-patiënten.

Dualiteit van belang

Er is geen sprake van een belangenverstrengeling voor dit artikel.

Referenties

- [1] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41:S13–27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>.
- [2] Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Diabetes mellitus z.d. <https://www.vzinfo.nl/diabetes-mellitus/leeftijd-en-geslacht> (geraadpleegd 17 februari 2022).
- [3] Marieb E, Keller S. *Essentials of Human Anatomy & Physiology*. 12de ed., London: Pearson Education Limited; 2018, p. 350–2.
- [4] Ustulin M, Woo J, Woo J, Rhee SY. Characteristics of frequent emergency department users with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Diabetes Investig* 2018;9:430–7. <https://doi.org/10.1111/jdi.12712>.
- [5] Gunn LH, McKay AJ, Molokhia M, Valabhji J, Molina G, Majeed A, e.a. Associations between attainment of incentivised primary care indicators and emergency hospital admissions among type 2 diabetes patients: a population-based historical cohort study. *J R Soc Med* 2021;114:299–312. <https://doi.org/10.1177/01410768211005109>.
- [6] Yu D, Simmons D. Relationship between HbA1c and risk of all-cause hospital admissions among people with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013;30:1407–11. <https://doi.org/10.1111/DME.12235>.
- [7] Regassa LD, Tola A. Magnitude and predictors of hospital admission, readmission, and length of stay among patients with type 2 diabetes at public hospitals of Eastern Ethiopia: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord* 2021;21:74. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00744-3>.
- [8] American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42:S61–70. <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>.
- [9] Yapanis M, James S, Craig ME, O’Neal D, Ekinci EI. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e2221–36. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac034>.
- [10] Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper ME, Colagiuri S, e.a. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636–43. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>.
- [11] Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:81–5. <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>.
- [12] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, e.a. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [13] El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, e.a. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e570–81. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab688>.
- [14] den Braber N, Vollenbroek-Hutten MMR, Westerik KM, Bakker SJL, Navis G, van Beijnum B-JF, e.a. Glucose Regulation Beyond HbA1c in Type 2 Diabetes Treated With Insulin: Real-World Evidence From the DIALECT-2 Cohort. *Diabetes Care* 2021;44:2238–44. <https://doi.org/10.2337/dc20-2241>.
- [15] Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, e.a. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–40. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
- [16] Gant CM, Binnenmars SH, van den Berg E, Bakker SJL, Navis G, Laverman GD. Integrated Assessment of Pharmacological and Nutritional Cardiovascular Risk Management: Blood Pressure Control in the DIABetes and LiFestyle Cohort Twente (DIALECT). *Nutrients* 2017;9. <https://doi.org/10.3390/NU9070709>.
- [17] Blecker S, Park H, Katz SD. Association of HbA1c with hospitalization and mortality among patients with heart failure and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:99. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0275-6>.
- [18] Birtwhistle R, Green ME, Frymire E, Dahrouge S, Whitehead M, Khan S, e.a. Hospital admission rates and emergency department use in relation to glycated hemoglobin in people with diabetes mellitus: a linkage study using electronic medical record and administrative data in Ontario. *C Open* 2017;5:E557–64. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20170017>.
- [19] Kurozumi A, Okada Y, Mita T, Wakasugi S, Katakami N, Yoshii H, e.a. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and HbA1c in patients with

- type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186:109836.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109836>.
- [20] Galindo RJ, Beck RW, Scioscia MF, Umpierrez GE, Tuttle KR. Glycemic Monitoring and Management in Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocr Rev* 2020;41:756–74.
<https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa017>.
- [21] Mayeda L, Katz R, Ahmad I, Bansal N, Batacchi Z, Hirsch IB, e.a. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000991.
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000991>.
- [22] Choi D-W, Jeon J, Lee S, Han K-T, Park E-C, Jang S-I. Association between Smoking Behavior Patterns and Glycated Hemoglobin Levels in a General Population. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:2260.
<https://doi.org/10.3390/ijerph15102260>.
- [23] Steiner J, Crowell K, Lang C. Impact of Alcohol on Glycemic Control and Insulin Action. *Biomolecules* 2015;5:2223–46.
<https://doi.org/10.3390/biom5042223>.
- [24] Bouter LM, van Dongen MCJM, Zielhuis GA, Zeegers MPA. *Leerboek epidemiologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016.
<https://doi.org/10.1007/978-90-368-0562-9>.