

## Open cirkels

Citation for published version (APA):

Nieuwenhuijzen Kruseman, A. C. (1990). *Open cirkels*. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/spe.19901019ank>

### Document status and date:

Published: 19/10/1990

### DOI:

[10.26481/spe.19901019ank](https://doi.org/10.26481/spe.19901019ank)

### Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

### Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## **OPEN CIRKELS**

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding  
van het ambt van gewoon hoogleraar  
in de Inwendige Geneeskunde in het bijzonder  
de Endocrinologie  
aan de Rijksuniversiteit Limburg te Maastricht  
op 19 oktober 1990

door

Dr. A.C. Nieuwenhuijzen Kruseman



Mijnheer de Rector Magnificus,  
 Zeer gewaardeerde toehoorders,

Hoewel er zelfs vanuit de prehistorie afbeeldingen van endocriene ziektebeelden bekend zijn, is de onderkenning van dit aandachtsgebied waarschijnlijk pas echt begonnen halverwege de 19e eeuw (1). In 1855 suggereerde Claude Bernard dat de lever, naast externe secretie van gal, door interne secretie glucose aan bloed toevoegt. Het begrip hormoon werd pas 50 jaar later in 1905 geïntroduceerd door Ernest H Starling tijdens zijn 'Croonian Lectures' in de Royal College of Physicians, waarbij hij de werking van secretine omschreef als:

*'...chemical messengers or hormones, as we may call them, have to be carried from the organ where they are produced to the organ which they affect, by means of the bloodstream...'*

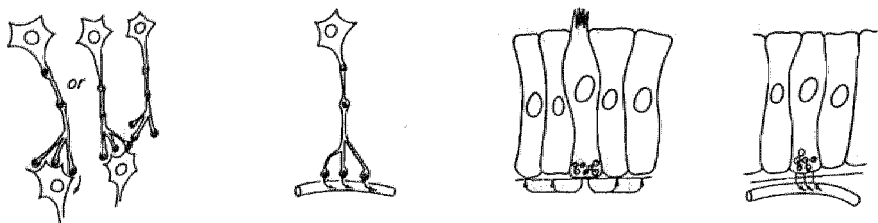
### Endocrinologie als aandachtsgebied

Aanvankelijk heeft het aandachtsgebied Endocrinologie of leer der interne secretie zich ontwikkeld vanuit de bestudering van endocriene organen, hetgeen heeft geleid tot kennis van ziekten door gestoorde hormoonafgifte van onder meer de hypothalamus, hypofyse, schildklier, bijnieren, alvleesklier, alvleesklier, bijnieren en gonaden. Sinds de zestiger jaren heeft het aandachtsgebied echter een stormachtige ontwikkeling doorgemaakt, deels door de mogelijkheid om hormonen te identificeren met behulp van immunohistochemische en radioimmunologische technieken in weefsel en bloed en daardoor de ontdekking van een groot aantal tot dan toe onbekende hormonen in tal van organen, onder meer de tractus digestivus, het zenuwstelsel en zelfs de vaatwand. Moleculair biologisch onderzoek voegt daar op dit moment een nieuwe dimensie aan toe. Hierbij blijken een groot aantal fysiologische processen zoals de regulatie van de hartfunctie, bloeddruk, nierfunctie, afweer en centrale en perifere zenuwcelfuncties door hormonen te worden gecoördineerd. Hormonen blijken ook van belang bij het ontstaan en de groei van tumoren, het diagnostiseren en vervolgen van tumoren na behandeling vanwege productie van hormonale tumormerkstoffen, en bij de behandeling van goedaardige en kwaadaardige gezwellen. Het begrip hormoon heeft hierdoor een andere betekenis gekregen. Naast endocriene functies blijkt een hormoon ook door paracriene, autocriene en neuroendocriene mechanismen tal van processen te reguleren. Door deze ontwikkelingen heeft het aandachtsgebied Endocrinologie zich van orgaanspecialisme ontwikkeld tot een integraal onderdeel van vrijwel alle deelspecialismen van de Inwendige Geneeskunde. Vanwege de betekenis van hormonen bij voortplanting, groei, ontwikkeling en veroudering van het individu is het aandachtsgebied Endocrinologie ook een substantieel onderdeel geworden van de vakgebieden Gynaecologie en Obstetrie, Paediatrie en Geriatrie. Door deze discipline overschrijdende betekenis van de Endocrinologie geef ik er dan ook de voorkeur aan te spreken

over een aandachtsgebied in plaats van een vakgebied. Het is mijn stellige overtuiging dat door deze ontwikkelingen de Endocrinologie voor vrijwel elk geneeskundig specialisme in betekenis zal toenemen. Ontwikkelingen op het gebied van cytokines, groeifactoren en de toepassing van hormoonreceptor-blokkerende middelen in de farmacotherapie zijn in deze een goede illustratie.

Traditioneel worden tot het aandachtsgebied Endocrinologie ook stofwisselingsziekten en klinische voeding gerekend. Hierbij kan onder meer gedacht worden aan stoornissen in de vet- en botstofwisseling, de vorming van urinewegstenen, en onderdan wel overvoeding. Hierdoor heeft de Endocrinologie veel raakvlakken met niet-endocriene disciplines. De endocrinoloog is daardoor bij uitstek een specialist die kan bijdragen tot de ontwikkeling van functionele relaties tussen meer orgaangerichte specialismen. Hij is een generalist pur sang en een schakel en bindend element in de multidisciplinaire benadering van patienten, hetgeen voor de moderne geneeskundige praktijk zo kenmerkend is.

NEUROTRANSMITTER    NEUROENDOCRINE    PARACRINE    ENDOCRINE



*schematische voorstelling van de wijze van secretie van peptide hormonen*

Door dit integratieve karakter past de Endocrinologie goed in het probleemgestuurd onderwijs van deze faculteit, waarbij getracht wordt de geneeskundige aandachtsgebieden zo mogelijk discipline overschrijdend aan de student te onderwijzen. Dit geldt evenzeer voor het wetenschappelijk onderzoek waarbij in een matrix structuur een beperkt aantal onderzoekthema's door vakgroepen in samenwerkingsverband worden uitgewerkt. Bij mijn komst naar Maastricht heb ik wel aan deze benadering moeten wennen. Vanuit het conventionele concept dat onderwijs en wetenschappelijk onderzoek vanuit een vakgebied worden geïnitieerd, had ik mij in Leiden vooral verdiept in neuroendocrinologische en endocrien-oncologische thematiek. Voortzetting van deze belangstelling in wetenschappelijk onderzoek leek mij niet goed mogelijk. Het leek mij te weinig multidisciplinair, paste niet in de facultaire onderzoekthematiek en was vooral te kostbaar, hetgeen in deze financieel krappe tijd steeds meer het doorslaggevende argument lijkt te gaan worden om bepaalde onderzoeken niet uit te gaan voeren. Vanwege de bijzondere belangstelling en internationale reputatie van deze faculteit in hart- en vaatziekten en voedingsonderzoek leek het mij verstandig mijn wetenschappelijk onderzoek te richten op diabetes mellitus of suikerziekte. Immers,

voedingsaanpassing is de hoeksteen van de behandeling van deze kwaal, en veel patienten met diabetes mellitus krijgen in het beloop van de ziekte te maken met zogenaamde late complicaties, die vooral een gevolg zijn van aandoeningen van de grote en kleine bloedvaten. Teneinde U de wetenschappelijke en maatschappelijke relevantie van ons diabetesonderzoek te kunnen duiden, wil ik met u wat langer bij een aantal aspecten van deze kwaal stilstaan.

## Diabetes mellitus

Diabetes mellitus is waarschijnlijk het oudst bekende endocrinologische ziektebeeld (2). Reeds in de Egyptische oudheid was deze ziekte bekend blijkens de papyrus van Ebers van 1500 jaar voor Christus, waarin over een ziekte met overmatige urine productie en de behandeling daarvan wordt geschreven. De naam 'diabetes' werd ongeveer 200 jaar na Christus geïntroduceerd door Demetius van Apamea. Diabetes is afgeleid van het Grieks, en betekent 'doorloop' aangezien volgens de geleerden van die tijd, waaronder Demetius en de geneesheer Galenus, bij deze ziekte de nieren een gedronken vloeistof aantrekken en terstond onveranderd met de urine uitscheiden. De eerste meer uitgebreide beschrijving van het ziektebeeld werd gegeven door Aretaeus van Kappadocia in het begin van onze jaartelling, waarbij deze opmerkte dat diabetes een zeldzame ziekte is, waarbij het vlees vloeibaar wordt en als urine wordt uitgeplast. In deze periode werd er nog geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende vormen van diabetes. Pas in de 17e eeuw werd het honingzoete karakter van de urine bij een deel van de patienten met diabetes onderkend. Hieraan werd de toevoeging mellitus gegeven, ter onderscheiding van de diabetes insipidus, een neuroendocrinologische aandoening met overmatige dorst en urineproductie. De toevoeging insipidus wijst hierbij op de smakeloosheid van de urine. De aanwezigheid van glucose in de urine werd pas vastgesteld in de 19e eeuw, alsook de relatie van de ziekte met de eilandjes van Langerhans van het pancreas. Sindsdien wordt de kwaal in de volksmond suikerziekte of suikertering genoemd. In deze periode werden ook twee vormen van diabetes mellitus onderkend. Door de Franse geneesheer Lanceraux werden deze vormen 'diabete maigre' of magere diabetes en 'diabete gras' of vette diabetes genoemd. Het was Lanceraux opgevallen dat de 'diabete gras' eenvoudig te behandelen was door aanpassing van de voeding. De 'diabete maigre' bleek ondanks intensieve therapie ongeneeslijk en de patienten overleden veelal snel na de eerste symptomen. Het is duidelijk dat deze 'diabete maigre' de huidige type I of van-insuline-afhankelijke vorm van diabetes is waarbij door een immunologisch mechanisme de  $\beta$ -cellen van het pancreas worden gedeutreueerd. Een doorbraak in de behandeling van deze patienten werd bereikt in 1921 toen de Canadese onderzoekers Banting en Best het hormoon isletin, later insuline genoemd, isoleerden uit pancreas weefsel. Aanvankelijk bij honden maar een jaar later ook bij mensen werd aangetoond dat door toediening van dit insuline het bloedglucose gehalte daalt en de symptomen van de 'diabete maigre' verdwijnen. De 'diabete gras' wordt heden ten dage aangeduid als de type II of niet-van-insuline-afhankelijke vorm van diabetes mellitus. Deze ziekte berust niet op een absoluut maar relatief tekort aan insuline bij een ongevoeligheid van perifere weefsels voor insuline,

zoals dat vooral bij overgewicht aanwezig is. Door de relatie van deze aandoening met overgewicht werd deze vorm van diabetes in het begin van deze eeuw ook wel de ziekte van de aristocratie genoemd. Vermagering is hierbij de meest aangewezen behandeling. Engels onderzoek heeft op elegante wijze aangetoond dat de ziektelast en sterfte vanwege deze vorm van diabetes inderdaad gecorreleerd is aan het welvaartsniveau van de bevolking en afneemt wanneer de primaire levensomstandigheden, waaronder het beschikbaar zijn van voldoende voedsel, afnemen (3).

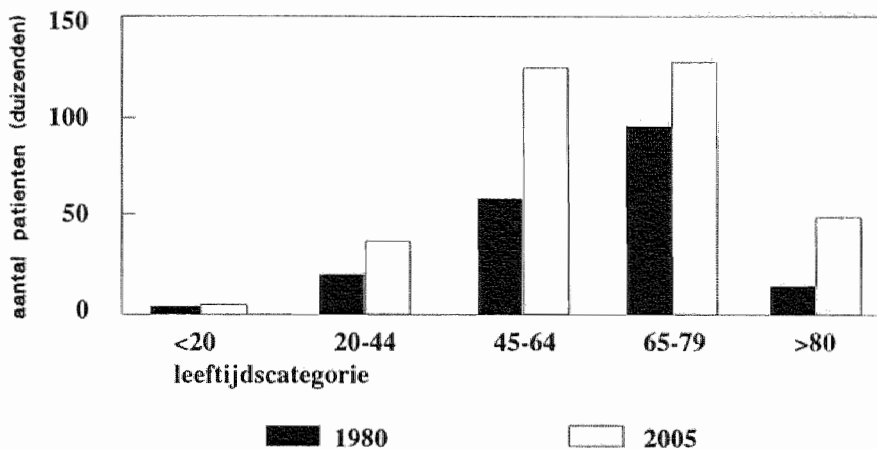
Sprak Aretaeus twee millennia geleden nog over een zeldzame aandoening, thans lijkt de situatie ingrijpend gewijzigd. Diabetes mellitus is een frequent voorkomende aandoening met een voor patient en samenleving zeer belastende morbiditeit. De huidige omvang van het aantal patienten met diabetes mellitus in Nederland is niet goed bekend. In het scenario over diabetes mellitus dat is uitgebracht door de Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg (4) wordt verondersteld dat in 1980 ruim 200.000 mensen aan diabetes leden. Dit betroffen dan 1.5x meer vrouwen dan mannen, merendeels mensen ouder dan 50 jaar en merendeels mensen met de type II vorm van diabetes. Het is echter niet onaannemelijk dat deze schatting aan de lage kant is. Onderzoek van Harris (5) in de Verenigde Staten heeft aangetoond dat ongeveer de helft van de patienten met type II diabetes mellitus in de VS onbekend is. Wingard (6) vond bij een onderzoek bij 2240 personen ouder dan 50 jaar, die een orale glucose tolerantietest ondergingen, op basis van deze test en gegevens uit de voorgeschiedenis diabetes bij 313 personen, hetgeen overeenkomt met een prevalentie van 14%. Van deze patienten was een derde reeds bekend met diabetes. Hierbij moet worden opgemerkt dat circa 75% van de patienten bij wie de diagnose diabetes mellitus was gesteld op basis van een orale glucosetolerantietest volgens de WHO criteria alleen de 2-uurs waarde afwijkend was. In ons land verrichtte de huisarts Cromme (7) in Twello een screenend onderzoek bij zijn patienten ouder dan 65 jaar. Van deze 460 patienten waren er 56 reeds bekend met diabetes mellitus. Bij de overige 404 patienten werd bij 209 daarvan een gestoorde glucosetolerantie gevonden, waarvan bij 85 een diabetische glucosetolerantie. Bij ruim 20% van deze patienten was alleen de 2-uurs waarde afwijkend. Van deze patienten ouder dan 65 jaar had dus mogelijk 31% diabetes mellitus, waarbij dat bij twee-derde van deze patienten niet bekend bleek.

Bij deze onderzoeken zijn een aantal kanttekeningen te maken. In de eerste plaats zijn de gegevens gebaseerd op een eenmalig uitgevoerde glucosetolerantietest, terwijl, gegeven de variabiliteit die er bij een glucosetolerantietest kan bestaan, voor de diagnostiek van diabetes op basis van deze test tenminste 2 testresultaten noodzakelijk zijn. Voorts kan men zich afvragen wat de betekenis is van het diagnostiseren van onbekende en kennelijk klachtenvrije diabetes patienten, voor de opsporing waarvan voor een deel glucosetolerantietesten noodzakelijk zijn. Het is onduidelijk of deze patienten ooit klachten van diabetes of de chronische complicaties daarvan zullen krijgen. Onduidelijk is het ook of het hier niet meer een onschuldige bij veroudering passende afname van de glucosetolerantie betreft of een uiting is van inadequate voeding en gebrek aan lichaamsbeweging. Hoewel deze prevalentie-onderzoeken dus suggereren dat diabetes mellitus veel frequenter voorkomt dan nu verondersteld, dienen deze vragen beantwoord te worden alvorens besloten wordt tot het meer routinematig opspo-

ren van diabetes patiënten met glucose belasting en het instellen van faciliteiten voor de behandeling van deze patiënten. Wel kan geconcludeerd worden dat glucose intolerantie de meest frequente aandoening in de bevolking is, frequenter dan bijvoorbeeld hart- en vaatziekten en kanker.

Gegeven de vergrijzing van de bevolking wordt verwacht dat de prevalentie van diabetes mellitus de komende jaren verder zal toenemen. Voor het jaar 2005 wordt verwacht dat de prevalentie in vergelijking met 1980 met ca 80% zal toenemen en er dan dus ongeveer 340.000 patiënten met diabetes mellitus zullen zijn. Let wel, het gaat hierbij om een trend in bekende diabetes aantallen. Wanneer de prevalentie wordt gecorrigeerd voor het mogelijk aantal onbekende patiënten, zoals verondersteld kan worden op grond van de eerder door mij genoemde onderzoeken van Harris, Wingard en Cromme, bedraagt het aantal diabetes patiënten in het jaar 2005 mogelijk zelfs 700.000.

### Prevalentie van diabetes mellitus naar leeftijd in 1980 en 2005 (4)



Wanneer men zich bij deze prevalentie gegevens een indruk wil vormen over de huidige en te verwachten omvang van de vraag naar medische zorg aan diabetes patiënten is het van belang dat men zich realiseert dat de prevalentie van deze kwaal een resultante is van een instroom en een uitstroom van patiënten. Niet alleen prevalentie maar ook zorg rond in- en uitstroom heeft een prijs. De instroom is hierin gelijk aan de incidentie waarin de grootste bijdrage geleverd wordt door patiënten ouder dan 50 jaar met type II diabetes mellitus. De uitstroom wordt vooral bepaald door de sterfte van patiënten, aangezien verondersteld kan worden dat een remissie van diabetes ongebruikelijk is en beperkt tot patiënten met type II diabetes, in het bijzonder patiënten met overgewicht. Voorts is bij een schatting van de noodzakelijke zorg naast preva-



lentie ook een schatting van de morbiditeit en levensverwachting van belang. Het is bekend dat vanwege het optreden van zogenaamde late complicaties de levensverwachting van patienten met diabetes verkort is. Deze reductie in levensverwachting neemt toe naarmate de diagnose op jongere leeftijd wordt gesteld, ongeacht het type diabetes en ongeacht het geslacht (8). Pas op 75-jarige leeftijd heeft het stellen van de diagnose vrijwel geen invloed meer op de levensverwachting, maar waarschijnlijk wel op de morbiditeit. Gegeven deze toename in prevalentie en daarbij passende morbiditeit heeft de Scenariocommissie voor diabetes mellitus berekend dat bij gelijkblijvende stelbedragen de jaarlijks te maken kosten voor diabeteszorg met circa 50% ofwel 60 miljoen gulden zullen toenemen. Deze toename komt vooral voor rekening van ziekenhuisverpleegdagen en poliklinische diabeteszorg. De toename van de kosten voor huisartsenzorg, oogartsenzorg en diabetesverpleegkundige zorg zijn hierbij vergeleken

Procentuele verandering van medische consumptie tengevolge van diabetes mellitus in 2005 in vergelijking met 1980

	aantal x 1000		verandering in %
	1980	2005	
huisartsconsulten	220	395	+ 80
wijkverplegingcontacten	123	2295	+ 86
specialistenconsulten	511	914	+ 79
ziekenhuisopnames	20	37	+ 84
ziekenhuisverpleegdagen	431	775	+ 80
verpleeghuisdagen	1000	2194	+ 119
verzorgingshuisdagen	5350	13096	+ 145

(demografisch dynamisch model, ref 4)

betrekkelijk gering in omvang. Het is echter de vraag of deze kosten wel gemaakt kunnen worden. Ook andere aandoeningen, bijvoorbeeld osteoporose, rheuma, CARA, kanker en hart-en vaatziekten, zullen in frequentie toenemen en vragen een prijs. Het dilemma waar wij voor staan is dus meer zorg voor minder geld. Bij een ongewenste kostenstijging bestaat er voorts het risico dat er bezuinigd zal moeten worden, daar waar dat niet gewenst is, bijvoorbeeld op de vergoeding van zelfcontrole materialen, patienten educatie en de behandeling van complicaties (4). Het lijkt mij aannemelijk dat in dit kader uitbreiding van dure diabeteszorg door medisch specialisten moet wijken voor goedkopere medische zorg door diabetes specialisten. Voor de hand liggend is het hierbij in de eerste plaats te denken aan een grotere betrokkenheid van artsen werkzaam in de eerste lijn. Ik vraag mij echter af of dit wel zonder meer de beste oplossing is. Op dit moment zijn er in een huisartspraktijk gemiddeld 30 patienten met diabetes mellitus, in de komende jaren zal dit stijgen tot gemiddeld 50. Bij een controle frequentie van 3 à 4 keer per jaar betekent dit in de huisartspraktijk circa 4 diabetescontacten per week. Mijns inziens is dit te weinig om voldoende ervaring te krijgen cq

te behouden in effectieve diabeteszorg, tenzij de betreffende huisarts daartoe een bijzondere belangstelling heeft. Niet alle huisartsen hebben dat, en dat kan ook niet van hen worden verwacht. Meer voor de hand liggend is het mijns inziens dat er meer aandacht wordt besteed aan de inrichting van diabetes poliklinieken en dat diabetesverpleegkundigen een meer centrale rol in de diabeteszorg krijgen toebedeeld (9). In de diabeteszorg worden er thans een groot aantal verrichtingen gedaan, die bij goede training ook door een diabetesverpleegkundige kunnen worden uitgevoerd. Ik denk hierbij, naast de nu reeds gebruikelijke educatie aan patient en hulpverleners, aan het aanleggen en bijhouden van patientenregisters, de reguliere glucose controle, het aanpassen cq instellen op medicatie en het screenen op complicaties. De diabetesarts kan in deze een meer adviserende rol krijgen en zich meer concentreren op het behandelen van bedreigende complicaties. Om dit te kunnen realiseren dient de diabetesverpleegkundige wel daartoe getraind te worden. In landen als Canada en Engeland waar dergelijke poliklinieken reeds op deze basis functioneren, duurt de opleiding tot diabetesverpleegkundige 2 à 3 jaar.

Zoals ik eerder opmerkte, worden de morbiditeit en mortaliteit van diabetes patienten bepaald door het aanwezig zijn van late complicaties. Het betreft in dit geval in het bijzonder, naast afwijkingen van de zenuwen, afwijkingen in grote en kleine bloedvaten die leiden tot aderverkalking met coronaire hartziekte, cerebrovasculaire accidenten, perifeer vaatlijden met voetproblemen, nefropathie met nierinsufficiëntie en retinopathie met gezichtsverlies. Bij de aandoeningen van de grote vaten is het opmerkelijk dat het voorkomen daarvan tussen mannen en vrouwen niet erg verschillend is. Bij vrouwen zonder diabetes is aderverkalking in het bijzonder voor de overgang minder frequent. Het relatieve risico voor wat betreft complicaties door aderverkalking is dus voor vrouwen ongunstiger dan voor mannen (10). Het is hierbij van belang op te merken dat deze toegenomen relatieve risico's voor het ontstaan van chronische complicaties niet alleen bepaald worden door effecten van de diabetes zelf, doch ook door het bij diabetes op een verhoogd niveau aanwezig zijn van algemene risicofactoren voor aderverkalking als hypercholesterolaemie, hypertensie en overgewicht. Daarnaast is roken een belangrijke versterkende risicofactor (11).

Door de chronische complicaties is de morbiditeit bij diabetes patienten omvangrijk. Het merendeel van de patienten heeft op een moment last van hartfalen en overlijdt door een coronaire hartziekte (12). Met name bij type I patienten leidt nefropathie in een groot aantal der gevallen tot terminale nierinsufficiëntie waardoor haemodialyse of niertransplantatie noodzakelijk is. Retinopathie door diabetes is de belangrijkste oorzaak van blindheid in Europa. In Nederland worden er per jaar circa 2000 amputaties wegens een perifeer vaatlijden bij diabetes verricht. Zoals onder meer aangetoond is door Wolffenbuttel uit onze groep is circa 15% van de chronische opnames in verpleegklinieken in Nederland wegens complicaties bij diabetes, merendeels door een beroerte of vaatafwijkingen in de benen (13). De preventie en behandeling van deze complicaties is op dit moment dan ook een grote uitdaging in de diabeteszorg. Optimalisering van glucoseregulatie lijkt hiertoe een eerste vereiste, aangezien het steeds duidelijker wordt dat een verhoogd bloedglucose gehalte onder meer door niet-enzymatische glucosylering en activatie van de polyolweg het ontstaan van complica-

ties kan bevorderen (14, 15). Zodra endotheel, mede door hyperglycaemie, hyperlipidaemie en hypertensie, is aangetast, leidt plaatjes aggregatie tot de afgifte van prostaglandines en groeifactoren. Deze groeifactoren bevorderen tesamen met circulerend insuline de proliferatie van gladde spiercellen en macrofagen en de afzetting van vet in de vaatwand (16). Al deze factoren verdienen aandacht bij de bestrijding van vaatcomplicaties. Dat wil zeggen dat hyperlipidaemie zo adequaat mogelijk wordt bestreden en hyperinsulinaemie wordt vermeden. Antihypertensieve therapie dient tijdig te worden ingesteld. Dit leidt niet alleen tot een afname van het risico op een beroerte of hartinfarct, maar remt ook de voortschrijdende verslechtering van de nierfunctie (17). Bij de behandeling van complicaties is een multidisciplinaire aanpak essentieel. De internist Bakker in Heemstede heeft aangetoond dat met behulp van een multidisciplinair voetenteam bestaande uit een internist, chirurg, dermatoloog, neuroloog en podotherapeut de opnameduur in een ziekenhuis vanwege voetproblemen en amputaties met circa 50% kan worden gereduceerd. In zijn ziekenhuis betekende dit op jaarbasis een besparing van 300.000 gulden (18). In navolging van Bakker is er thans ook in het AZM een voetenteam actief. De bijdrage van een podotherapeut wordt daarin echter node gemist.

De afgelopen jaren heeft er in de mogelijkheden tot verbetering van de glucoseregulering van diabetes patienten een aantal belangrijke ontwikkelingen plaatsgevonden, met name ten aanzien van de voedingsadviezen, vormen van insuline toediening en mogelijkheden voor patienten om door het zelf bepalen van bloedglucose waarden de glucoseregulatie zelf ter hand te nemen, waardoor acute complicaties met ziekenhuisopname minder voorkomen dan vroeger. Het voedingsadvies - ik spreek bewust over voedingsadvies en niet over dieetadvies - is nog altijd de hoeksteen in de behandeling van patienten met diabetes mellitus, hoewel de voedingsvoorschriften thans minder streng zijn dan voorheen. Er is gelukkig vrijwel geen diabetes patient meer die met een weegschaal zijn dagelijks menu vaststeld. Meer mag, minder moet. Centraal in de ook in Nederland gehanteerde voedingsadviezen staan een verrijking van koolhydraten en voedingsvezel, waardoor de voor het ontstaan van aderverkalking zo schadelijke vetten kunnen worden beperkt. In dit kader kan men zich afvragen of de niet altijd even makkelijk te realiseren koolhydraat- en vezelverrijking wel strikt noodzakelijk zijn. Onderzoek van Coulston (19) heeft aangetoond dat koolhydraatverrijking, indien niet gecombineerd met extra voedingsvezel, leidt tot verslechtering van de glucoseregulatie en een stijging van de vetwaarden in plasma. Onder meer Sels uit onze groep (20) heeft aangetoond dat extra voedingsvezel op langere termijn niet leidt tot een verbetering van de glucoseregulatie, maar wel de vetstofwisseling gunstig beïnvloedt. Bij onderzoek van Garg (21) bleek dat een voeding samengesteld uit in Nederland gebruikelijke hoeveelheden koolhydraten in combinatie met extra enkelvoudige onverzadigde vetzuren - bv olijfolie - niet leidt tot een verhoging van het voor hart- en vaatziekten zo schadelijke LDL-cholesterol en de glucoseregulatie en plasma triglyceriden en HDL-cholesterol waarden verbetert. Ook suiker of suikerhoudende gerechten als jam blijken niet schadelijk te zijn, mits maar gecombineerd met vezelrijke voeding zoals volkorenbrood, waardoor de opname in de darm van de suiker wordt vertraagd. Kortom, het voedingsadvies voor de diabetes patient hoeft niet of nauwelijks te ver-

schillen van dat wat onder gezonde voeding voor iedereen wordt verstaan. Beperking van verzadigde - stolbare - vetten, beperking van calorieën bij overgewicht en voldoende voedingsvezel. In de winkel nog steeds verkrijgbare speciale diabetesproducten horen in dit advies niet thuis. Deze producten zijn duur, bevatten soms extra calorieën in de vorm van vet en alternatieve zoetstoffen als fructose en sorbitol en zijn vaak ook niet lekker. In dit kader is het verwonderlijk dat in DIABC, het tijdschrift van de diabetespatiënten vereniging Nederland (DVN) nog steeds advertenties zijn opgenomen waarin het gebruik van deze producten wordt aangemoedigd. De DVN zou er goed aan doen om in lijn met de adviezen van veel artsen in Nederland het gebruik van diabetes producten te ontmoedigen en advertenties die het tegendeel beogen voor publicatie in DIABC te weigeren.

Een ware revolutie in de insuline behandeling van patiënten met diabetes mellitus is ingezet door de introductie van de insulinepen. Ware het tot een aantal jaren geleden nog zo dat een patient die voor behandeling van zijn of haar diabetes afhankelijk was van insuline injecties zich in gezelschap op de WC of een andere ongemakkelijke plaats moest terugtrekken om met watten en injectienaalden in de slag te gaan, tegenwoordig beschikken deze patienten over een elegant pennetje waarmee ze zich heel discreet van de juiste dosis insuline kunnen voorzien. Door deze insulinepen is het nu beter mogelijk om patienten meer dan een injectie per dag te adviseren teneinde de regulatie te optimaliseren. Dit zogenaamde multi-pele injectie regiem leidt, zoals onder meer blijkt uit onderzoek van collega Houtzagers (22), niet alleen tot een verbetering van de glucoseregulatie, maar vooral tot een grotere vrijheid voor de patient om per activiteit en op elk moment van de dag een passende hoeveelheid insuline toe te dienen. Was het vroeger zo dat de ochtendinjectie het verloop van de dag bepaalde, nu bepaalt het verloop van de dag wanneer en hoeveel insuline er wordt toegediend. Pensystemen dragen ook bij tot een vermindering van gevoelens van angst en machteloosheid en versterken het gevoel van zelfvertrouwen, hetgeen essentieel is voor de opleiding van de patient tot zelfbehandelaar (22). Daarbij is door het bedieningsgemak de insulinepen ook goed hanteerbaar voor de bejaarde patient. Met spuit moet deze patient voor insuline toediening vaak wachten op de wijkverpleegkundige; met pen kan deze patient het vaak zelf. Een niet onbelangrijk gegeven. Op dit moment wordt circa 25% van de patienten met-niet-van-insuline-afhankelijke diabetes behandeld met insuline. Vanwege scherpere regulatienormen zal dit percentage de komende jaren tot circa 40% stijgen. Tesaamen met de verwachte prevalentiestijging van deze patientengroep, betekent dit een enorme toename van oudere patienten die met insuline moeten worden behandeld, hetgeen op het huidige niveau niet door de wijkverpleging zal kunnen worden opgevangen. De insulinepen is dus een kostenbesparende uitkomst. In deze verheugende ontwikkeling dreigt echter stagnatie. In het zogenaamde Geneesmiddelen Vergoedingssysteem of GVS zoals recent door staatssecretaris Simons van Volksgezondheid uitgebracht, worden ijkprijzen voor insuline op basis van de kostprijs van een in Nederland vrijwel niet gebruikte insulineflacon voorgesteld, zodanig dat patienten die insuline ampullen voor pensystemen gebruiken voor de verstrekking daarvan zullen moeten bijbetalen. Voor het gemak heeft de staatssecretaris daarbij vergeten dat voor het gebruik van flacons insuline spuitjes nodig zijn, hetgeen

de ziektekostenverzekeringen patiënten op jaarbasis 400 tot 700 gulden kost. De insulinepen daarentegen wordt door de industrie veelal gratis verstrekt. De door de staatssecretaris met de introductie van de het GVS beoogde kostenbeheersing zal derhalve resulteren in meerkosten voor verzekering of patient. Met de DVN ben ik verbaasd over dit voorstel dat de patient op kosten jaagt of met watten en spuit weer terugstuurt naar het toilet en veel oudere patienten met alleen een AOW weer afhankelijk maakt van spuit en wijkverpleging.

### Wetenschappelijk onderzoek werkgroep Endocrinologie

Terugkomend op het wetenschappelijk onderzoek van onze werkgroep, gaan wij ervan uit dat de ontwikkeling in prevalentie van diabetes mellitus nagenoeg vastligt. Onderzoek op preventie van diabetes zal pas op zeer lange termijn vruchten afwerpen en heeft niet onze eerste prioriteit. In de komende decennia wordt een toename van zorg, in het bijzonder ten aanzien van het opsporen en behandelen van chronische complicaties verwacht. Derhalve menen wij vooral aan dit aspect van diabetes mellitus aandacht te moeten besteden. In grote lijnen kan ons onderzoek ingedeeld worden in 3 thema's, te weten: risicofactoren, pathogenese en manifestatie van chronische complicaties van diabetes mellitus, in het bijzonder micro- en macroangiopathie. Daarbij richten wij ons vooral op complicaties bij patienten met de niet-van-insuline-afhankelijke vorm van diabetes, omdat daar immers gegeven de vergrijzing van de bevolking de grootste toename en vraag verwacht kan worden. Ons onderzoek naar risicofactoren voor het ontstaan van vaatafwijkingen bij diabetes patienten richt zich op effecten van voedingsamenstelling en voedingsadditiva als palmolie en alpha-glucosidase inhibitoren op glucose regulatie, vetstofwisseling en rheologie en wordt in samenwerking met de vakgroep Humane Biologie verder tot ontwikkeling gebracht. Het onderzoek naar de pathogenese van vaatafwijkingen betreft nu nog een dierexperimenteel onderzoek waarbij de effecten van groeifactoren op de vaatwand bij diabetes worden bestudeerd en is een samenwerkingsproject met de vakgroepen Farmacologie en Pathologie. Het onderzoek naar manifestatie van vaatafwijkingen tenslotte, besteedt vooral aandacht aan microcirculatie veranderingen in de huid als uiting van meer algemene microangiopathie en de diabetische voet die naast cerebro- en cardiovasculaire accidenten de belangrijkste invaliderende complicatie van macroangiopathie is. In dit project wordt samengewerkt met de vakgroepen Biofysica, Fysiologie, Dermatologie, Farmacologie en Heelkunde. In al deze samenwerkingsverbanden wordt het multidisciplinaire karakter van het endocrinologisch aandachtsgebied, zoals in het begin van deze rede besproken, geïllustreerd. In onze werkgroep prijs ik mij gelukkig met de uitstekende en loyale stafleden Wolffenbuttel, Sels en Schaper om aan dit onderzoek gestalte te geven. Daarnaast is voor de uitvoering de medewerking van Maya Huijberts, Boy Houben, Lilian Wishaupt, Bert Heinemans, Els Denis, Marion Wijnands en Yvonne Hermans essentieel.

## Onderwijs

In deze rede wil ik vanuit mijn positie als lid van het faculteitsbestuur met het aandachtsgebied onderwijs een enkel woord wijden aan mogelijke ontwikkelingen op dit gebied. Allereerst moge het duidelijk zijn dat ik deze functie zo kort na mijn aantreden in deze faculteit allerminst heb geambieerd. Pas na grote aarzeling heb ik deze functie aanvaard, en pas nadat ik mij realiseerde dat er behoefte bestond aan een actieve bijdrage van een klinicus in het onderwijsbeleid. Daarbij heeft er bij mij een afweging plaatsgevonden tussen loyaliteit aan mijn vakgroep en het endocrinologisch onderzoek en loyaliteit aan de faculteit. Uiteindelijk heeft het laatste het zwaarst gewogen, omdat ik de stellige overtuiging heb dat het faculteitsbelang een algemeen belang is dat rechtstreeks betekenis heeft voor elke vakgroep en dus ook de mijne. De rok is mij in deze even na als het hemd.

Het probleemgestuurd onderwijs aan studenten, zoals dat in deze faculteit tot ontwikkeling is gebracht (23), ervaar ik als een grote uitdaging, zij het met enige reserve. Op grond van formatiegegevens blijkt de door onze faculteit geleverde onderwijsinspanning groter dan elders. Aangetoond moet nog immer worden dat dit ook leidt tot een beter produkt. Wellicht is de invoering van een landelijk artsexamen hiertoe een goede mogelijkheid. Bij mijn eerste schreden in dit onderwijssysteem heb ik de vrij centralistische onderwijsorganisatie als nogal bureaucratisch ervaren en weinig motiverend om inhoudsdeskundigheid optimaal te profileren. Door het besluit van de faculteit om, in lijn met het advies van de Studierichtingscommissie, de invulling en begeleiding van onderwijsprogramma's in de toekomst meer taakstellend en niet meer op basis van een weinig inzichtelijke sollicitatie procedure aan vakgroepen toe te wijzen, wordt er in belangrijke mate aan dit bezwaar tegemoetgekomen en mijns inziens de inhoudelijke ondersteuning van het onderwijs verhoogd.

In het recent uitgebrachte Reorganisatieplan van de faculteit (24) is reeds uitvoerig ingegaan op de invulling van het medisch curriculum en de afstemming daarvan op het gewenste profiel van de basisarts voor de 21e eeuw. De huidige ontwikkelingen in de geneeskunde vragen om een meer nadrukkelijke aandacht in het curriculum voor medisch-biologische concepten en technologische ontwikkelingen (25). Naast praktische vorming moet er derhalve nog meer dan dat nu het geval is aandacht worden besteedt aan theoretische vorming. Ik heb het gevoel dat er daaraan bij de recente vernieuwingen in het onderwijs, en in het bijzonder de introductie van de 2-fasen structuur, te weinig aandacht is besteedt. Immers, in de vroegere opleiding tot arts duurde de studie 7 jaar en waren 5 jaren daarvan gewijd aan theoretische vorming, en 2 jaren aan praktische vorming in de vorm van co-assistentenschappen. Bij de introductie van de 2-fasen structuur worden studenten niet meer opgeleid tot arts, maar tot basisarts als voorbereiding op een verdere opleiding tot arts of wetenschappelijk onderzoeker. Wonderlijk genoeg is daarbij de duur van de praktische vorming ongewijzigd gebleven en de theoretische vorming met 1 jaar gekort, in het bijzonder in het preklinische deel van het medisch curriculum, terwijl daar juist de belangrijkste medisch-biologische ontwikkelingen plaatsvinden. Ik wil met deze constatering niet pleiten voor een verkorting van klinische stages ten gunste van een uitbreiding van theoretisch onderwijs.

In ons curriculum is dat ook niet nodig. Ons curriculum is het kortste van Nederland en geeft dus amper ruimte voor uitbreiding met behoud van huidige programma onderdelen. Een uitbreiding van het curriculum lijkt ook noodzakelijk omdat de kwantitatieve normen die door de Europese Gemeenschap bij de integratie in 1992 voor de opleiding tot basisarts worden gesteld, een studieduur van minimaal 6 jaar met 5500 contacturen vereisen. Hieraan voldoet in Nederland geen enkel medisch curriculum. Bij uitbreiding van theoretische vorming moet mijns inziens vooral gestreefd worden naar een verdere integratie van preklinische aandachtsgebieden in de klinische fase van de studie, tot en met de klinische stages. Wat dit laatste betreft kan gedacht worden aan reguliere terugkomdagen tijdens de co-assistentenschappen waarin in klinisch-farmacologische, klinisch-pathologische, klinische-epidemiologische en klinisch-psychologische conferenties theoretische aspecten aan de hand van casuïstiek geïntegreerd kunnen worden onderwezen. Dit hoeft niet ten koste te gaan van de kliniekstages. In dit kader zij opgemerkt dat de kliniekstages toch al een ander karakter hebben dan voorheen. Waren deze vroeger een fundament voor de praktische opleiding tot arts, thans kunnen zij vooral dienen ter orientatie van de a.s. basisarts bij de keuze tot een vervolgopleiding tot medisch specialist, waaronder ik ook de huisarts versta, wetenschappelijk onderzoeker of sociaal geneeskundige. Ik zet dan ook vraagtekens bij de conclusie in het rapport van Borst-Eilers, Querido en de Cock van Leeuwen (26) dat basisartsen vooral klinische vaardigheden missen en dat ter verbetering daarvan een algemene klinische vormingsperiode van een tot twee jaar aan de opleiding moet worden toegevoegd. Dit nog los van het feit dat dit niet te realiseren is in de huidige gezondheidszorgstructuur. Gegeven het toenemend beroep dat op huisartsen zal worden gedaan bij de medische begeleiding van bejaarde patienten, is het wel te overwegen een klinische vormingsperiode op te nemen in de opleiding tot huisarts. Daarnaast kan, in lijn met de aanbevelingen in het eindrapport van het BOC-project (27) gepoogd worden het vaardigheden onderwijs meer te integreren in de theoretische opleidingsfase. Het Skillslab heeft hierin een centrale rol. Om dit te realiseren moet het programma van het Skillslab in de studie jaren 1 tot 4 meer aansluiting krijgen bij de kliniekstages in de jaren 5 en 6, bijvoorbeeld door deeltijd aanstellingen van klinici in de staf van het Skillslab. Ik acht het zeer verheugend dat daarin bij de recent aangenomen reorganisatie nota van het Skillslab is voorzien.

## Nawoord

Aangekomen bij het einde van deze rede heb ik behoefte aan een enkele persoonlijke opmerking. Bij de voorbereiding van deze rede realiseerde ik mij dat de Medische Faculteit Maastricht de afgelopen 2 decennia een aantal malen een rol in mijn geneeskundige ontwikkeling heeft gespeeld. Tijdens de oprichting van deze faculteit was ik in Leiden student-assistent bij de patholoog-anatoom Willighagen, die ook mentor was van mijn dispuut en in deze periode benoemd werd tot hoogleraar aan deze faculteit in wording. Wij bespraken toen een aantal malen de mogelijkheid dat ik met hem mee zou gaan naar Maastricht. Deze gesprekken werden gewoonlijk gevoerd aan de rand

van de Utrechtse Veer wanneer wij na een dispuutsavond de gevolgen van discussie en de ingredienten daarvan ontlastten. Ik twijfelde echter nog tussen de pathologie en inwendige geneeskunde, een twijfel die overigens ook nu nog bestaat. Ik bleef derhalve in Leiden en besloot na mijn promotie toch maar internist te worden. Na afloop van deze opleiding had ik nog een keer contact met de toenmalige hoogleraar Interne Geneeskunde Hulsmans die een chef de clinique zocht. In dezelfde periode werd mij, en mogelijk ten gevolge van de gesprekken met Maastricht, in Leiden de gelegenheid geboden opgeleid te worden in de Klinische Endocrinologie. Ik besloot wederom in Leiden te blijven. Uiteindelijk is driemaal toch scheepsrecht gebleken toen Flendrig mij in 1986 uitnodigde hoofd te worden van de werkgroep Endocrinologie. Ik achtte het een bijzondere uitdaging een rol te kunnen spelen in de ontwikkeling en uitbouw van een nog zo jonge academische kliniek en vertrok uit Leiden na een periode van twintig jaar die voor mijn vorming tot geneesheer, onderzoeker, onderwijzer en bestuurder van grote betekenis is geweest. Hiertoe hebben een aantal personen in Leiden maar ook daarbuiten een belangrijke rol gespeeld. De Graeff als gentleman en analyticus, Querido als politiek inspirator, van Zoeren als gedreven clinicus, Besser als gedreven endocrinoloog en Doniach als wetenschapper en filosoof. Willighagen introduceerde mij in de principes van het localiseren van hormonen in weefsels en Lowry introduceerde mij in de principes van het bepalen van hormonen in bloed. Het meest centraal in mijn vorming staan echter de patholoog-anatoom Schaberg en de internist-endocrinoloog Smeenk. Zij toonden mij door hun handelen de betekenis van vertrouwen en loyaliteit, van menselijkheid en solidariteit, hetgeen - hoewel door mij niet altijd in praktijk gebracht - onmisbare elementen zijn voor het werken in teamverband. En tenslotte Flendrig. Beste Guus, jij staat aan de basis van onze vakgroep Inwendige Geneeskunde. Hoewel er door een voortschrijdende differentiatie in de intern-geneeskundige aandachtsgebieden voortdurend een opsplitsing dreigt, ben jij degene die ons bindt. Het is mijn stellige overtuiging dat het vakgebied een geïntegreerde eenheid moet blijven. Mijn opleider de Graeff benadrukte in zijn afscheidscollege 'Eendracht maakt macht' de voordelen van een zo goed mogelijke integratie van de Inwendige Geneeskunde en haar deelspecialismen. Hij stelde daarbij dat de efficiëntie van een faculteit en academisch ziekenhuis ermee gediend zijn indien deelspecialismen op basis van overleg in eigen kring naar buiten zoveel mogelijk één standpunt innemen (28). Daarover bestaat er bij ons geen enkel verschil van mening. De geschiedenis van de vakgroepgemeenschap Inwendige Geneeskunde te Leiden heeft mij geleerd hoe belangrijk goede samenwerking en eendracht zijn. Ik verheug mij er immer op om in lijn met deze Leidse traditie daaraan met jou in Maastricht gestalte te geven.

Dames en heren assistent-geneeskundigen in opleiding tot specialist. Mede vanwege een Algemene Maatregel van Bestuur is de discussie rond jullie werktijden weer actueel. Zoals bekend, is deze discussie niet nieuw. Al jaren wordt er gediscussieerd over de excessieve werktijden en werkbelasting in de gezondheidszorg. Ook in de periode dat ik actief was in de Landelijke Vereniging voor Assistent-Geneeskundigen is dit onderwerp intensief besproken (29). Toch is er naar ik de indruk heb wel een verschil tussen de discussies van toen en die van nu. Toendertijd dreigde er sterker dan nu werkeloosheid onder jonge specialisten en werd regulering van de werktijd als een



middel gezien om werkgelegenheid te creëren met behoud van continuïteit en kwaliteit van zorg. Uitgangspunt van de LVAG was dat werktijdregulering slechts mogelijk zou zijn indien er meer werkplaatsen beschikbaar zouden komen, vanwege de zorg voor de zorg. Het valt mij op dat dit laatste argument steeds minder betrokken wordt in de werktijden discussie. Einddoel lijkt steeds meer te zijn het in evenwicht brengen van de werktijden met de uitgangspunten van de Algemene Maatregel van Bestuur, ook indien daardoor geen continuïteit van zorg meer kan worden gewaarborgd. Een uitwerking hiervan hebben wij dit jaar in de afdeling Inwendige Geneeskunde ervaren. Rusttijd na een lange werkdag en -nacht werd omgezet en uitgebreid in compensatietijd. Verpleegafdelingen maakten hierdoor op mij de indruk van een duiventil, vooral voor wat betreft het in- en uitvliegend karakter van dit gevogelte. De discussie die hieruit is ontstaan heeft staf en assistenten tegenover elkaar geplaatst, daar waar er geen reden voor confrontatie is. Het moge jullie duidelijk zijn: er bestaat geen verschil van inzicht tussen staf en assistenten over regulering van de werktijden. Een uitgeruste dokter is een wakkere dokter. Ook ik vind dat de Algemene Maatregel van Bestuur moet worden uitgevoerd, maar dan wel binnen kaders die kwaliteit en continuïteit van zorg waarborgen. Wanneer dat niet mogelijk blijkt, bestaat er een conflict van staf en assistenten met diegenen die de Algemene Maatregel van Bestuur hebben ingesteld zonder de daarvoor noodzakelijke uitbreiding van de werkgelegenheid voldoende te garanderen.

Dames en heren studenten, in een universiteit staat kennis centraal. Of zoals Querido het tijdens zijn afscheidscollege formuleerde: verwerving van kennis, vernieuwing van kennis en toepassing van kennis (30). De volgorde is willekeurig. Willekeurig omdat deze drie aspecten van kennis een onscheidbare eenheid vormen, nu maar ook nadat jullie deze universiteit hebben verlaten. Toepassing van kennis is niet verantwoord mogelijk indien niet gedoseerd prioriteit wordt gegeven aan verwerving en vernieuwing van kennis. In het Maastrichtse onderwijs systeem van probleemgeoriënteerd leren worden jullie mijn inziens beter dan elders in Nederland voorbereid in een attitude van continuerend leren, dat hiervoor essentieel is. Stimulerend daarbij vindt ik de inzet van een groot aantal leden van jullie gemeenschap om ons onderwijs systeem hiertoe verder te verbeteren.

Tenslotte een woord van dank aan mijn gezin, Hieke, Jannes, Liselot en Valentijn. Dankzij jullie zijn de soms te scherpe kanten van mijn karakter iets bijgeschaafd. Jullie hebben in grote mate bijgedragen aan de gebeurtenissen van vandaag. Ik realiseer mij daarbij dat ik vaak letterlijk onbereikbaar voor jullie ben, door mijn preoccupaties in werk en gedachten. Ik hoop dat ik in deze rede iets van de gedachtencirkels geopend heb, die voor jullie zo vaak gesloten zijn.

## Literatuur

1. Medvei VC. A history of Endocrinology. MTP Press Ltd, 1982.
2. Diabetes, its medical and cultural history. Ed. D von Engelhardt. Springer-Verlag, 1989.
3. Himsworth HP. Diet in the aetiology of human diabetes. Proc Roy Soc Med 43: 323-327, 1949.
4. Chronische ziekten in het jaar 2005. Deel 1: Scenario's over diabetes mellitus 1990-2005. Scenariorapport, opgesteld in opdracht van de Stuurgroep Toekomst-scenario's Gezondheidszorg. Bohn, Scheltema & Holkema, 1990.
5. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. Diabetes 36: 523-534, 1987.
6. Wingard DL, Sinsheriner P, Barrett-Connor EL, McPhillips JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diabetes Care 13, suppl 2: 3-8, 1990.
7. Cromme PVM, Nieuwenhuijzen Kruseman AC, Crebolder HFJM, Knottnerus A. Glucose tolerance derangements in a Dutch family practice. Neth J Med 36: A21, 1990.
8. Veen EA van der. Epidemiology of diabetes mellitus and risk factors for endorgan disease. Postgrad Med J 64, suppl 3: 5-9, 1988.
9. McKinnon M, Malcolm Wilson R, Hardisty CA, Ward JD. Novel role for specialist nurses in managing diabetes in the community. Br Med J 299: 552-554, 1989.
10. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. Circulation 59: 8-13, 1979.
11. ADA Concensus statement. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 12: 573-579, 1989.

12. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.  
Diabetologia 30: 123-131, 1987
13. Wolffenbuttel BHR, Vliet S van, Knols AJF, Slits WLH, Sels JPJE, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Prevalence of vascular complications in diabetic patients admitted to anursing home.  
Aangeboden voor publikatie.
14. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications.  
New Eng J Med 318: 1315-1321, 1988
15. Aldose reductase inhibition. An approach to the prevention of diabetic complications.  
Eds. D Dvornik & D Porte. McGraw-Hill, 1987.
16. Stout RW. Insulin and atheroma - an update.  
Lancet 2: 1077-1079, 1987.
17. The kidney and hypertension in diabetes mellitus.  
Ed. CE Mogensen. Martinus Nijhoff Publishing, 1988.
18. Bakker K, Dooren J, van der Sande FM. Drie jaar ervaring met een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetes patienten.  
Aangeboden voor publikatie
19. Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki ALM, Reaven GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients.  
Diabetes Care 12: 94-101, 1989
20. Sels JPJE, Postmes Th, Nieman F, Ebert R, Wolffenbuttel BHR, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Comparative effects of guar gum bread and high fibre diet in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.  
Aangeboden voor publikatie.
21. Garg A, Bonamone A, Grundy SM, Zhang ZJ, Unger RH. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.  
New Eng J Med 319: 829-834, 1988
22. Houtzagers CMGJ. Insulin delivery systems.  
PhD Thesis, 1989.

23. Problem-based learning: perspectives from the Maastricht experience.  
Eds C van der Vleuten & W Wijnen. Thesis-publishers, 1990.
24. Reorganisatieplan, Faculteit de Geneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg.  
MF 90-0603.
25. Tosteson DC. New pathways in general medical education.  
New Eng J Med 322: 234-238, 1990.
26. Borst-Eilers E, Querido A, Cock van Leeuwen JAC de. Voorstel tot het invoeren  
van een algemene klinische vormingsperiode, 1989.
27. Metz JCM, Bulte JSA, Paridon EJM van. Basisarts: bevoegd en bekwaam. Eind-  
rapport van het project 'Beleidsgericht onderzoek co-assistentschappen (boc)'  
Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen, 1990.
26. Graeff J de. Eendracht maakt macht.  
Afscheidscollege Rijksuniversiteit Leiden, 1981
27. Nieuwenhuijzen Kruseman AC. De opleiding in de knel? Overwegingen van een  
AGIO.  
In: Nederlandse Internisten Vereniging 1931-1981,  
Eds. J Geerling, GA Lindeboom, A Querido, J Roos & L Schalm.  
Bohn, Scheltema & Holkema, Utrecht, 239-250, 1981.
28. Querido A. Het is de schuld van Napoleon.  
Afscheidscollege Rijksuniversiteit Leiden.  
In: Stimulerend werken, 1983.