

Sekse- en genderverschillen

bij diabetes:

Een kennisverkenning

Andrea W.M. Evers, Dieuwke
S. Veldhuijzen, Aleksandrina
Skvortsova, Stefanie H.
Meeuwis

**Universiteit Leiden,
Instituut Psychologie,
Sectie Gezondheids-,
Medische en
Neuropsychologie**

Sekse- en genderverschillen bij diabetes:

Een kennisverkenning

mei 2020

Deze kennisverkenning is mogelijk gemaakt door:

Diabetes
Fonds



Universiteit
Leiden



Leids Universitair
Medisch Centrum

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	6
Hoofdstuk 1. Inleiding	8
1.1. Aanleiding.....	8
1.2. Initiatief voor de kennisverkenning.....	8
1.3. Hoofdvraag van de kennisverkenning.....	8
1.4. Samenwerkingspartners voor de kennisverkenning.....	9
1.5. Leeswijzer voor dit rapport	9
Hoofdstuk 2. Methoden	11
2.1. Thema's literatuuronderzoek & interviews.....	11
2.2. Literatuuronderzoek.....	12
2.3. Interviews met stakeholders.....	12
2.4. Wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen (IAT).....	13
Hoofdstuk 3. Epidemiologie van diabetes	18
3.1. Literatuuronderzoek.....	18
3.2. Interviews met stakeholders.....	18
3.3. Conclusie.....	19
Hoofdstuk 4. Thema 1: Risicofactoren van diabetes.....	20
4.1. Literatuuronderzoek.....	20
4.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	24
4.3. Interviews met stakeholders: patiëntperspectief.....	25
4.4. Conclusie.....	25
Hoofdstuk 5. Thema 2: Preventie en behandeling van diabetes	26
5.1. Literatuuronderzoek.....	26
5.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	27
5.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief	30
5.4. Conclusie.....	30
Hoofdstuk 6. Thema 3: Puberteit, zwangerschap, menstruele cyclus en overgang	32
6.1. Literatuuronderzoek.....	32
6.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	35
6.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief	37
6.4. Conclusie.....	38
Hoofdstuk 7. Thema 4: Psychosociale gevolgen van diabetes	40

7.1. Literatuuronderzoek.....	40
7.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	42
7.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief	43
7.4. Conclusie.....	43
Hoofdstuk 8. Thema 5: Preventie en behandeling van complicaties bij diabetes	45
8.1. Literatuuronderzoek.....	45
8.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	49
8.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief	52
8.4. Conclusie.....	52
Hoofdstuk 9. Thema 6: Ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes	55
9.1. Literatuuronderzoek.....	55
9.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals.....	57
9.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief	58
9.4. Conclusie.....	59
Hoofdstuk 10. Bevindingen uit de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen.....	61
Hoofdstuk 11. Aanknopingspunten voor onderzoek en de klinische praktijk	66
Aanknopingspunten voor onderzoek	66
Aanknopingspunten voor beleid binnen de klinische praktijk	67
Hoofdstuk 12. Beknopt overzicht conclusies en aanbevelingen	68
Dankwoord en verantwoording	72
Referenties	73
Bijlagen	88
Bijlage 1: voorbeeld invulformulier voor een interview	88
Bijlage 2 overzicht instanties.....	90
Bijlage 3: Tabel 4.1.	91
Bijlage 4: Vignet-tekst met bijbehorende vragen voor de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen (IAT).....	92
Bijlage 5: Woordenlijst van de impliciete associatietoets (IAT) voor de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen	94

Samenvatting

De laatste jaren is er steeds meer aandacht voor persoonsgerichte zorg, waaronder ook verschillen tussen mannen en vrouwen in de presentatie van klachten en de benodigde behandelingen. Sekse- en genderverschillen bij diabetes mellitus zijn echter nog relatief onderbelicht, zowel in de wetenschappelijke literatuur als in de klinische praktijk. Het is daarom nog grotendeels onduidelijk welke rol sekse- en genderverschillen spelen rondom de risicofactoren, preventie, symptomen, gevolgen en behandeling van patiënten met verschillende types diabetes, waaronder diabetes mellitus type 1 en type 2 (maar ook latente auto-immuun diabetes bij volwassenen (LADA), ‘Maturity-onset diabetes of the young’ (MODY) en zwangerschapsdiabetes). Deze kennisverkenning beoogt dit thema nader in kaart te brengen door middel van het combineren van verschillende wetenschappelijke strategieën waaronder literatuuronderzoek, interviews met zorgprofessionals en patiënten (stakeholdergroepen), en een studie naar onbewuste vooroordelen over sekse- en genderverschillen bij het maken van behandelkeuzes voor diabetes.

De bevindingen van deze kennisverkenning bevestigen dat sekse- en genderverschillen een rol spelen op het gebied van preventie en de behandeling van diabetes, evenals bij de gevolgen van diabetes en de ontwikkeling en behandeling van diabetescomplicaties. Uit het literatuuronderzoek en de interviews komen verschillende *onderzoeksthema's* uit deze kennisverkenning naar boven. Meer inzicht in sekse- en genderverschillen ten aanzien van het preventiebeleid (bijvoorbeeld in het bereiken van probleemgroepen) en het aansporen tot gedragsverandering is wenselijk. Duidelijk wordt dat mannen en vrouwen mogelijk verschillende motieven voor gedragsverandering hebben, echter is niet systematisch onderzocht hoe deze kennis kan worden ingezet voor het optimaliseren van de diabeteszorg. Meer gedegen onderzoek naar sekse- en genderverschillen bij zelfmanagement van diabetes is noodzakelijk, bijvoorbeeld wanneer dit perioden van hormoonschommelingen bij vrouwen betreft (zoals bijvoorbeeld de overgang). Een ander belangrijk thema is het gebrek aan kennis over de oorzaken van sekse- en genderverschillen bij diabetes en diabetescomplicaties. Meer onderzoek naar de mechanismen die ten grondslag liggen aan diabetes en complicaties van diabetes bij mannen en vrouwen wordt als zeer wenselijk bestempeld. Er bestaat bijvoorbeeld weinig duidelijkheid over de interacties tussen farmacologische behandelingen en geslachtshormonen. Ten aanzien van de medische complicaties is meer onderzoek naar de verklaringen voor vastgestelde sekse- en genderverschillen bij hart- en vaatziekten noodzakelijk. Op psychosociaal vlak wordt aandacht voor stigmatisatie bij diabetes als belangrijk thema aangedragen, evenals aandacht voor de psychosociale gevolgen van diabetes, zoals stress-gerelateerde klachten welke vaker bij vrouwen worden geconstateerd. Veel zorginnovaties voor diabetes zijn nog niet of nauwelijks in het kader van sekse- en genderverschillen onderzocht.

De inventarisatie laat met de interviews van de sleutelfiguren verder zien dat voor de *klinische praktijk* duidelijke richtlijnen over sekse- en genderverschillen bij risicofactoren voor diabetes, de impact van geslachtshormonen op diabetesmanagement, en beleid op psychosociale gevolgen en medische complicaties vaak ontbreken. Ten aanzien van dit laatste thema worden met name richtlijnen over de atypische presentatie bij hart en vaatziekten en het bespreken van seksuele disfuncties als gevolg van diabetes tijdens consulten als wenselijk bestempeld. Tevens wordt voorlichting over sekse- en genderverschillen voor zorgverleners en patiënten als een belangrijk thema genoemd. Tenslotte laten de eerste bevindingen uit het onderzoek naar de rol van onbewuste vooroordelen over mannen en vrouwen bij behandelbeslissingen over diabetes door huisartsen zien dat, hoewel directe onbewuste vooroordelen lijken te ontbreken, er mogelijke verschillen bestaan tussen mannelijke en vrouwelijke huisartsen (bijvoorbeeld in zekerheid waarmee een diagnose diabetes wordt gesteld). Hier zou mogelijk meer aandacht naar uit kunnen gaan binnen de diabeteszorg. Een kanttekening is dat deze bevindingen zijn gebaseerd op een voorlopige en kleine steekproef.

De bovengenoemde thema's laten zien dat aanvullend onderzoek naar sekse- en genderverschillen op verscheidene gebieden van diabetes(zorg) gewenst is. De aanbevelingen in deze kennisverkenning kunnen dienen als basis waarop onderzoekthema's, richtlijnen en protocollen voor behandelingen verder uitgewerkt kunnen worden.

Hoofdstuk 1. Inleiding

1.1. Aanleiding

Persoonsgerichte zorg is een thema wat steeds meer aandacht krijgt. Dit type zorg wordt afgestemd op de specifieke persoon, waarbij rekening wordt gehouden met diens behoeften, wensen en voorkeuren. Binnen persoonsgerichte zorg is een belangrijk thema het bestaan van mogelijke sekse- en gender verschillen bij het ontstaan van klachten, het ziektebeeld, de behandeling, en de gevolgen van een ziekte. Gender omvat de sociale en culturele aspecten die aan mannen of vrouwen kunnen worden toegeschreven, bijvoorbeeld in het kader van aangeleerde (traditionele) rolpatronen. Met sekse wordt het biologisch geslacht bedoeld. De kennis over sekse- en genderverschillen op het gebied van diabetes lijkt momenteel relatief onderbelicht, zowel in de wetenschappelijke literatuur als de klinische praktijk. Wanneer sekse- en genderverschillen benadrukt worden bij diabetes gebeurt dit met name in het kader van zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.

In de laatste jaren staan sekse- en genderverschillen bij hart- en vaataandoeningen sterk in de aandacht, sinds bekend is dat deze bij vrouwen gepaard kunnen gaan met andere symptomen dan bij mannen en daardoor vaak lastiger te herkennen zijn. De vraag wordt gesteld of dit ook geldt voor diabetes (en bijbehorende complicaties, waaronder hart- en vaataandoeningen). Dit betreft sekse- en genderverschillen bij alle vormen van diabetes, waaronder diabetes mellitus type 1 en type 2, LADA, MODY en zwangerschapsdiabetes. Wanneer grote verschillen bestaan, bijvoorbeeld tussen diabetes type 1 en 2, worden de resultaten apart voor deze twee types van diabetes beschreven. Indien er geen duidelijk verschil tussen de types bestaat, wordt over diabetes in algemene zin gesproken.

Inzicht verkrijgen in deze thematiek is relevant om in te kunnen schatten of vrouwen een verhoogd risico hebben op diabetes(complicaties). Daarbij is het belangrijk om in kaart te brengen of vrouwen met diabetes mogelijk meer klachten hebben tijdens periodes van hormonale veranderingen, zoals de puberteit, menstruele cyclus en de overgang.

1.2. Initiatief voor de kennisverkenning

Deze verkenning is geïnitieerd binnen een samenwerkingsverband van ZonMw en het Diabetes Fonds. De verkenning wordt voortgezet vanuit het meerjarenplan 2016-2019 van het Diabetes Fonds en het ZonMw Kennisprogramma Gender en Gezondheid.

1.3. Hoofdvraag van de kennisverkenning

De hoofdvraag luidt: *Welke sekse- en genderverschillen en sekse-specifieke elementen zijn belangrijk voor de preventie en behandeling van diabetes en de kwaliteit van leven van*

diabetespatiënten, en hoe kan daarmee rekening worden gehouden in onderzoek, preventie en (zelf)zorg?

De verkenning heeft als doel om inzicht te kunnen geven in 1) wat er bekend is over sekse- en genderverschillen in de preventie, behandeling, complicaties en gevolgen van diabetes, en 2) of zorgverleners, beleidsmakers, patiënten en onderzoekers op de hoogte zijn van deze informatie en hiernaar (willen) handelen. Het streven is om gerichte zorg te kunnen bieden aan patiënten met diabetes, om zo de kwaliteit van leven te kunnen verbeteren.

De kennisverkenning beschreven binnen dit rapport omvat de volgende elementen:

- Een uiteenzetting van de inzichten uit de meest recente wetenschappelijke publicaties, door middel van een literatuuronderzoek.
- Het bieden van inzicht in de bestaande kennis over sekse- en genderverschillen in de klinische praktijk onder zorgprofessionals, beleidsmakers en patiënten, in kaart gebracht door middel van interviews.
- Een wetenschappelijke studie naar de impact van onbewuste vooroordelen (impliciete bias) over (on)gezond gedrag en communicatie over klachten bij mannen en vrouwen op behandel- en advieskeuzes onder huisartsen en aios huisartsgeneeskunde.

1.4. Samenwerkingspartners voor de kennisverkenning

De sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie van de Universiteit Leiden heeft deze verkenning uitgevoerd in samenwerking met partners vanuit verschillende disciplines binnen onderzoek naar de preventie, zorg en behandeling van somatische ziektebeelden waaronder diabetes. Er zijn samenwerkingsverbanden aangegaan met diverse interdisciplinaire partners van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Nederlandse Organisatie voor toegepast natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO), en de Faculteit Sociale Wetenschappen van de Universiteit Leiden.

1.5. Leeswijzer voor dit rapport

Binnen dit rapport wordt gesproken over sekse- en genderverschillen. Omdat het moeilijk is een hard onderscheid tussen de concepten van gender en sekse te maken, wordt binnen dit rapport derhalve vanaf dit moment voornamelijk over sekseverschillen gesproken waarbij beide aspecten veelal worden bedoeld. In het geval genderverschillen bedoeld worden, bijvoorbeeld op basis van genderrollen, zal dit nader worden gespecificeerd.

De methoden die bij deze kennisverkenning zijn toegepast worden beschreven in **Hoofdstuk 2** van dit rapport. **Hoofdstuk 3** omvat een korte omschrijving van de epidemiologie van diabetes. In hoofdstukken 4 tot en met 9 worden sekseverschillen bij diabetes toegelicht, uitgesplitst in verschillende thema's. In **Hoofdstuk 4** worden sekseverschillen ten aanzien van risicofactoren

toegelicht. In **Hoofdstuk 5** worden sekseverschillen in de preventie en behandeling van diabetes besproken. **Hoofdstuk 6** beschrijft sekseverschillen bij puberteit, zwangerschap, de menstruele cyclus en de overgang. In **Hoofdstuk 7** komen sekseverschillen bij de gevolgen van diabetes aan bod – met name de gevolgen voor kwaliteit van leven en de psychosociale gevolgen. **Hoofdstuk 8** richt zich op de preventie en behandeling van diabetescomplicaties waaronder mortaliteit. In **Hoofdstuk 9** wordt de ontwikkeling van mogelijk innovatieve oplossingsroutes besproken. De hoofdstukken beschrijven ieder zowel de bevindingen uit de literatuur als die uit de interviews met stakeholders en vatten dit kort samen. In **Hoofdstuk 10** worden de uitkomsten van de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen beschreven. In **Hoofdstuk 11** worden aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek en de klinische praktijk besproken. In het afsluitende **Hoofdstuk 12** wordt een beknopt overzicht van de conclusies en aanbevelingen gegeven.

Hoofdstuk 2. Methoden

2.1. Thema's literatuuronderzoek & interviews

Deze verkenning richt zich op sekseverschillen ten aanzien van risicofactoren, de preventie en behandeling van diabetes. Allereerst wordt gestart met een hoofdstuk waarin de epidemiologie van diabetes in de context van sekseverschillen wordt besproken. Het rapport wordt vervolgens opgedeeld in verscheidene thema's zoals hieronder weergegeven.

Thema 1. Risicofactoren van diabetes (H4)

Binnen dit thema ligt de focus op sekseverschillen binnen risicofactoren van diabetes. Met name wordt hier aandacht besteed aan fysiologische en psychosociale factoren welke een rol bij ontwikkeling van diabetes spelen.

Thema 2. Preventie en behandeling van diabetes (H5)

Binnen dit thema ligt de focus op sekseverschillen binnen preventie van diabetes, (zelf)zorg en behandeling bij diabetes. Hiaten in bestaande kennis en de noodzaak voor en behoefte aan nieuwe adviezen/richtlijnen gespecificeerd voor sekseverschillen worden besproken.

Thema 3. Puberteit, zwangerschap, menstruele cyclus en overgang (H6)

Dit thema richt zich op fases in het leven waarbij de rol van geslachtshormonen potentieel geamplificeerd is. Met name wordt hier aandacht besteed aan fasen waarin hormoonwisselingen bij vrouwen voorkomen, zoals bij zwangerschap, de menstruele cyclus, en de overgang.

Thema 4. Psychosociale gevolgen van diabetes (H7)

Dit thema omvat sekseverschillen binnen de gevolgen van diabetes voor kwaliteit van leven, in het bijzonder psychosociale klachten (bijvoorbeeld angst, depressie, stress gerelateerde klachten, kwaliteit van leven, negatieve gevolgen voor het sociaal leven), en of deze mogelijk maatschappelijke impact hebben (bijvoorbeeld verhoogd ziekteverzuim, verminderde werkprestaties, verhoogde vraag naar consulten met zorgprofessionals).

Thema 5. Preventie en behandeling van complicaties bij diabetes (H8)

Binnen dit thema ligt de focus op sekseverschillen binnen de preventie en behandeling van medische complicaties bij diabetes (bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, neuropathie, diabetische retinopathie/oogproblemen, diabetische voet, maag- en darmklachten, nierproblemen). Mortaliteit onder mensen met diabetes en mogelijke sekseverschillen binnen dit kader worden eveneens besproken.

Thema 6. Ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes (H9)

Binnen het laatste thema worden mogelijke innovatieve oplossingsroutes en zorginnovaties voor diabetes besproken. Met name wordt gekeken of er kennis is van sekseverschillen bij innovatieve hulpmiddelen (onder meer de kunstmatige alvleesklier, eHealth).

2.2. Literatuuronderzoek

Voor het literatuuronderzoek is gezocht binnen de databases van PubMed en Google Scholar. Hierbij zijn diverse zoektermen gebruikt die de thema's linken met gender, sekse en diabetes (zie tabel 1).

"sex differences"[Title/Abstract] OR sexes[Title/Abstract] OR male[Title/Abstract] OR female[Title/Abstract]) AND diabetes[Title/Abstract] AND [KEYWORD]

KEYWORD – o.a. prevention, sex hormones, adherence, well-being, self-management

Tabel 1. Voorbeeld van de opbouw van de PubMed search.

Met name is gezocht op (systematische) reviews gerelateerd aan het thema van deze verkenning. De referentielijsten van de gevonden literatuur zijn doorzocht voor relevante artikelen en er is gebruik gemaakt van literatuur die werd aangedragen door de geïnterviewde stakeholders. Naast veel recente literatuur zijn ook enkele wat oudere bronnen beschreven. Dit vanwege het feit dat deze oudere bronnen de eerste bevindingen beschreven waarop nader onderzoek volgde of in het geval er geen meer recente literatuur voorhanden was.

2.3. Interviews met stakeholders

Tijdens de interviews is met verschillende stakeholders besproken wat de kennis over sekseverschillen is en de mate waarin dit onderwerp leeft in de klinische praktijk. Tevens zijn huidige kennishiaten, mogelijke aanknopingspunten voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek, potentiële innovatieve oplossingsroutes voor diabetes en behoeftes vanuit de praktijk gerelateerd aan dit onderwerp besproken.

Tijdens de interviews zijn de verschillende thema's zoals eerder gedefinieerd gestructureerd uitgevraagd, toegespitst op de te ondervragen doelgroep (zie bijlage 1 voor een voorbeeld invulformulier). Voor het afnemen van de interviews is toestemming verkregen van de Commissie Ethiek Psychologie van de Universiteit Leiden (CEP19-0911/459). De interviews werden uitgevoerd door postdoc onderzoekers van de Universiteit Leiden, Instituut Psychologie, sectie Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie.

In totaal zijn 25 interviews met 25 stakeholders afgenomen (zie bijlage 2 voor een overzicht van de instanties waarbij stakeholders betrokken zijn). Het vaststellen van het aantal benodigde

interviews voor dit rapport is gebaseerd op de thematiek die in de interviews naar voren kwam. Na 25 interviews werden geen nieuwe onderwerpen of thema's meer genoemd waardoor verondersteld kan worden dat de thema's afdoende zijn behandeld. Dit aantal is vergelijkbaar met eerdere rapporten over dit onderwerp [1, 2]. De stakeholders zijn geselecteerd op basis van praktijk- en onderzoeksexpertise op het gebied van o.a. sekseverschillen en diabetes en komen uit verscheidene vakgroepen, waaronder zorgverleners, onderzoekers en beleidsmakers. Naast zorgprofessionals zijn ook patiënten met diabetes geïnterviewd. Patiënten zijn benaderd via een oproep onder de leden van de Maatschappelijk adviesraad (MAR) van het Diabetes Fonds, en via het rekruteringsplatform (website) van de Diabetes Vereniging Nederland (DVN). Bij alle interviews is beoogd een evenredig aantal mannen en vrouwen te includeren (zie tabel 2.1.).

Stakeholder groepen	n	% van	% man
	interviews	stakeholder groep	
Zorgprofessionals (M, V)			
Zorgverleners (6,5)	10		50.0
<i>Huisartsen (3,1)</i>	4	40.0	
<i>Endocrinologen (1,0)</i>	1	10.0	
<i>Internisten (2,0)</i>	2	20.0	
<i>Diëtisten (0,1)</i>	1	10.0	
<i>Psychologen (0,2)</i>	2	20.0	
Onderzoekers (4,3)	7		57.1
<i>Duale functie – tevens zorgverlener (4,1)</i>	5	71.4	
<i>Onderzoeker zonder klinisch werk (0,2)</i>	2	28.6	
Beleidsmakers (0,2)	2		0.0
Patiënten (M,V)			
	11		57.1
<i>Diabetes Mellitus Type 1 (3,3)</i>	6	54.5	
<i>Diabetes Mellitus Type 2 (1,4)</i>	5	45.5	

Tabel 2.1. Overzicht van stakeholders per groep.

Binnen het verslag worden de bevindingen op basis van de geïnterviewde stakeholders onderverdeeld in twee categorieën: zorgprofessionals en patiënten. Benadrukt dient te worden dat de bevindingen uit de interviews niet per se wetenschappelijk gestaafd zijn. Eveneens dienen de bevindingen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden: de interviews zijn onder een relatief kleine groep experts afgenomen, met een expliciete focus op sekseverschillen gedurende de interviews.

2.4. Wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen (IAT)

2.4.1. Theoretische achtergrond

Eerder onderzoek wijst uit dat ongelijkheden binnen de gezondheidszorg veroorzaakt kunnen worden door onder meer psychologische processen die bijdragen aan vooroordelen [3]. Studies

tonen aan dat onbewuste vooroordelen (impliciete attitudes) van zorgprofessionals kunnen doorwerken in de kwaliteit van de gezondheidszorg, bijvoorbeeld doordat zij medische besluitvorming beïnvloeden, of leiden tot een negatievere houding tegenover patiënten. Een dergelijke houding kan vervolgens leiden tot verminderde behandeltrouw of een afname van vertrouwen in medisch-professioneel handelen, waardoor ongelijkheden kunnen ontstaan [3]. Onbewuste vooroordelen zijn voornamelijk onderzocht in het kader van etniciteit en mentale gezondheid [3, 4], maar er zijn aanwijzingen dat vooroordelen met betrekking tot sekse ook behandelbeslissingen beïnvloeden: zo is aangetoond dat het type vragen die een zorgprofessional aan patiënten met hart- en vaataandoeningen stelt beïnvloed kan worden, en dat dit ook de keuze voor diagnostische tools voor hart- en vaataandoeningen kan bepalen (zie bijv., [5–8]). Onbewuste vooroordelen over sekse kunnen gesimuleerde klinische besluitvorming (bijvoorbeeld de keuze voor soort cardiovasculaire test) in vermoedelijke hart- en vaataandoeningen eveneens beïnvloeden [9]. Gezien de klinisch relevante sekseverschillen die bij diabetes worden onderschreven is het relevant om hierbij ook de aanwezigheid van onbewuste vooroordelen over sekse te onderzoeken in relatie tot medische besluitvorming.

2.4.2. Onderzoeksvraag

Het doel van dit onderzoek is om in kaart te brengen of onbewuste vooroordelen over sekse invloed hebben op de medische besluitvorming jegens diagnostisering en behandelbeslissingen bij diabetes mellitus (type 2) bij huisartsen en aios huisartsgeneeskunde binnen Nederland.

2.4.3. Methodes

Een onderzoeksdesign waarbij verschillende condities tegen elkaar zijn afgezet is gehanteerd. Het onderzoek is goedgekeurd door de Commissie Ethiek Psychologie van de Universiteit Leiden (CEP19-1104/540) en is uitgevoerd in overeenstemming met de declaratie van Helsinki [10]. Datacollectie is begonnen op 27 januari 2020. Voor dit rapport zijn preliminaire analyses gedaan over de data die verzameld is tot 13 maart 2020. In verband met de nationale en wereldwijde COVID-19 crisis is de dataverzameling vanaf dat moment gestaakt en zal worden hervat wanneer dat mogelijk is. De definitieve resultaten zullen t.z.t. als bijlage aan dit rapport worden gevoegd.

2.4.3.1. Participanten

Voor dit onderzoek zijn participanten geïncludeerd uit de periode januari 2020 – maart 2020. In totaal is data van 58 participanten (mannen: $n = 19$ (32.8%), leeftijd: $M = 36.2$, $SD = 11.9$) beschikbaar voor de analyses die in dit rapport in hoofdstuk 9 beschreven staan. Van deze steekproef is $n = 16$ (27.6%) huisarts primair werkzaam binnen de eerstelijnszorg, $n = 1$ (1.7%) is huisarts in een academisch ziekenhuis, en $n = 41$ (70.7%) is aios huisartsgeneeskunde. De gemiddelde werkervaring van de steekproef is 7.6 jaren ($SD = 10.2$, range 0 – 32 jaren). Een wetenschappelijke publicatie over de totale steekproef (beoogde aantal respondenten is $n = 200$) volgt en zal t.z.t. worden aangeboden als aanvulling op dit rapport.

2.4.3.2. Procedure

Participerende huisartsen en aios huisartsgeneeskunde namen deel aan een kortdurende (10-15 minuten) web-based studie bestaande uit een medisch vignet, enkele impliciete associatie taken en korte vragenlijsten. Voorafgaand aan deelname werd aangegeven dat de studie de effecten van patiëntkenmerken en lifestyle factoren op behandelbeslissingen onderzocht. Participanten werden gerandomiseerd in twee condities, gebaseerd op het geslacht van de in het vignet beschreven fictieve patiënt: 1) mannelijke casus en 2) vrouwelijke casus. Mannelijke en vrouwelijke participanten werden gelijk verdeeld over de twee groepen. Na een korte demografische vragenlijst werd participanten gevraagd om een vignet te beoordelen, waarin een casus beschreven staat van een fictieve patiënt met diabetes mellitus type 2. Het vignet beschrijft enkele gesprekken tussen patiënt en huisarts, waarin de patiënt klachten gerelateerd aan diabetes beschrijft en omvat verschillende fasen van behandeling. Participanten werd gevraagd om enkele aspecten van het vignet te beoordelen, afhankelijk van de behandelfase die beschreven was (bijv., de zekerheid waarmee een diagnose diabetes mellitus type 2 gesteld kon worden). Opeenvolgend werd participanten gevraagd om deel te nemen aan een korte impliciete associatie taak (IAT). Deze taak meet impliciete associaties tussen twee categorieën door stimulus-sorteertaken [11]. In de taak werd aan deelnemers gevraagd om woorden in verschillende categorieën te sorteren (bijv., man-vrouw, of gezond-ongezond; zie Materialen en Methoden voor meer details). Na de IAT werd gevraagd of de participant een tweede IAT wilde doen. De volgorde waarin de twee in dit onderzoek opgenomen IAT's werden gepresenteerd was random. Indien de participant aangaf geen tweede IAT te willen doen, werd direct naar de afsluitende vragenlijst doorverwezen. Deze afsluitende vragenlijst bestond uit drie korte items over expliciete (conservatieve) genderrollen, en enkele korte vragen over de ervaring die de participant heeft met de diagnose en behandeling van diabetes mellitus type 2. Tot slot kregen participanten een korte tekst te lezen, waarin zij een debriefing kregen over het werkelijke doel van het onderzoek.

2.4.3.3. Materialen en Methoden

Vignet. Binnen het vignet werden gesprekken tussen patiënt en huisarts beschreven, waarin de patiënt klachten gerelateerd aan diabetes beschrijft (zie bijlage 4 voor de vignettekst). De vignettekst is voor feedback en ter beoordeling voorgelegd aan een huisarts. Het vignet omvatte verschillende behandelfasen: 1) een initieel consult, waarin enkele niet-specifieke klachten beschreven werden (bijv. vermoeidheid), die indicatief zouden kunnen zijn voor diabetes, 2) de diagnosestelling op basis van bloed analyses en 3) een behandelconsult. Voor de helft van de participanten was de casuspatiënt mannelijk, voor de andere helft was deze vrouwelijk. Het vignet was identiek in alle opzichten behalve het geslacht van de beschreven patiënt. De toewijzing van participanten aan de groepen was gerandomiseerd.

Participanten werd gevraagd om enkele aspecten van de vignet te beoordelen, afhankelijk van de behandelfase die beschreven was:

- 1) *Initieel consult.* Voor het initiële consult werd gevraagd om de kans dat symptomen gerelateerd zijn aan verschillende medische condities te beoordelen op een schaal van 0 ('zeer onwaarschijnlijk') tot 100 ('zeer waarschijnlijk'). De te beoordelen medische condities waren: burn-out, tekort aan vitamine B12, anemie, diabetes mellitus type 2.
- 2) *Diagnosestelling.* Voor de diagnosestelling werden participanten gevraagd, als primair uitgangspunt, om de kans op diabetes te beoordelen op de eerdergenoemde 0-100 schaal, op basis van bloed analyses waarbij een HbA1c waarde van 48 mmol/mol geconstateerd werd. Secundair beoordeelden participanten hoe zeker zij waren over een diagnose van diabetes mellitus type 2 (0 = 'helemaal niet zeker', 100 = 'heel erg zeker').
- 3) *Behandelconsult.* Voor het behandelconsult werd participanten gevraagd om te beoordelen welke adviezen en behandelopties zij zouden aanbieden aan de patiënt, door deze op volgorde te plaatsen. De te sorteren adviezen waren: verhoging van de orale therapie dosering, overstap naar insuline, een dieet plan maken samen met een diëtiste en dit plan volgen, aanmelden bij een sportclub en actief beginnen met sporten, en motiverende gespreksvoering. Participanten werd gevraagd te beoordelen hoe zeker zij dachten dat de patiënt de adviezen zou opvolgen (0 = 'helemaal niet zeker', 100 = 'heel erg zeker').

Impliciete Associatie Taak (IAT). Deze taak meet impliciete associaties tussen twee categorieën door stimulus-sorteertaken [11]. In de taak werd deelnemers gevraagd om woorden in verschillende categorieën te sorteren (bijv. man-vrouw, gezond-ongezond) die gepresenteerd werden in de linker of rechter bovenhoek van het computerscherm. De onderliggende assumptie van de test is dat de snelheid waarmee de woorden gesorteerd worden toeneemt, wanneer een onbewust vooroordeel aanwezig is en de samenhangende categorieën in dezelfde hoek van het scherm gepresenteerd worden [11]. In deze studie zijn twee domeinen van potentiële sekseverschillen opgenomen: leefstijl en communicatie over gezondheidsgedrag (zie bijlage 5 voor de opgenomen woorden). Uitkomstmaat bij deze test is de berekende D-score (het verschil tussen congruente en niet-congruente presentaties van de categorieën; volgens standaard IAT-methode berekend, zie o.a. [11]). Een D-score van 0 betekent geen bias, een positieve score betekent dat een bias aanwezig is (sneller tijdens congruente blokken), en een negatieve score betekent een bias in omgekeerde volgorde (sneller bij incongruente blokken).

Expliciete conservatieve genderrollen. Participanten werd gevraagd drie korte stellingen te beoordelen [12]: 'mannen en vrouwen moeten evenveel bijdragen aan huishoudtaken'; 'mannen en vrouwen moeten evenveel zorg dragen voor de kinderen'; en 'mannen en vrouwen moeten evenveel buitenshuis werken'. De stellingen werden beoordeeld op een 5-punts Likert schaal van 'volledig mee eens' tot 'volledig mee oneens'

2.4.3.4. Statistische analyses

Primair eindpunt is het verschil tussen mannelijke en vrouwelijke vignetten uitkomstmaten (bijv. kans op diagnose diabetes) wat werd getoetst door analyse van (co)variantie. Onderzocht is of

verschillen gemodereerd werden door de aanwezigheid van bias. Alle analyses zijn uitgevoerd met behulp van IBM SPSS versie 23 (Chicago, IL, USA).

Hoofdstuk 3. Epidemiologie van diabetes

3.1. Literatuuronderzoek

Wereldwijd hebben 463 miljoen mensen een diagnose diabetes mellitus (zoals gemeten in 2019). Een toename van 51% wordt verwacht tegen 2045 (diabetesatlas.org). Daarmee is diabetes een snelgroeiende ziekte. In Nederland heeft ongeveer 7% van de bevolking de diagnose diabetes mellitus (zoals gemeten in 2019. Bron: huisartsenregistratie, www.volksgezondheidenzorg.info). Over het algemeen zijn er iets meer mannen dan vrouwen met diabetes (over alle types heen): 73,1 per 1.000 mannen en 64,7 per 1.000 vrouwen. Deze verschillen in prevalentie worden kleiner naarmate de leeftijd vordert. Ongeveer 10% van de mannen en 8% van de vrouwen met diabetes heeft diabetes type 1. Voor type 2 worden sekseverschillen in prevalentie waargenomen in verschillende levensfasen. Zo hebben meer vrouwen dan mannen diabetes type 2 in de jeugd [13-15], komt type 2 vaker bij mannen dan bij vrouwen voor gedurende de vroeg-volwassen en middelbare leeftijd [16, 17], en is type 2 prevalentie op latere leeftijd gelijk tussen mannen en vrouwen [18, 19].

Voor de prevalentie van andere types diabetes, zoals LADA en MODY, zijn geen sekseverschillen gevonden [20-22]. LADA is een vorm van diabetes type 1 die voorkomt op volwassen leeftijd met een langzamer begin. Van diabetespatiënten met een diagnose tussen 30 en 70 jaar heeft 9.7% LADA [20]. MODY wordt veroorzaakt door mutaties in een autosomaal dominant gen en de prevalentie ervan ligt tussen 1 en 2,5% van het totale aantal diabetespatiënten. Een ander type diabetes is zwangerschapsdiabetes. Dit is diabetes die zich enkel tijdens de zwangerschap ontwikkelt, verdwijnt nadat de zwangerschap afgelopen is, en naar schatting 2-6% van de zwangerschappen treft [23]. Het komt bij een geschatte 39% van de vrouwen met obesitas in Europa voor [24]. Nauwkeurige getallen ten aanzien van prevalentie van zwangerschapsdiabetes ontbreken echter, vanwege inconsistente screening- en diagnostische criteria in verschillende landen.

3.2. Interviews met stakeholders

De epidemiologie van diabetes is niet expliciet uitgevraagd in de interviews. Wel doen enkele stakeholders uitspraken gerelateerd aan epidemiologie. Zo geven drie zorgprofessionals aan dat sociaaleconomische status (SES) sterk gerelateerd is aan het ontstaan van diabetes: doorgaans is er een hoger risico op het ontwikkelen van diabetes(complicaties) wanneer SES lager is. Een zorgprofessional wijst op het bestaan van probleemwijken binnen Nederland, waarbij een lage SES leidt tot wijken en stadsdelen met een hoge diabetes prevalentie. Tevens benadrukt een zorgprofessional dat prediabetes of niet-herkende diabetes veel voorkomt in Nederland. Drie zorgprofessionals onderschrijven daarnaast de rol van etniciteit bij diabetes; zij geven aan dat

binnen de klinische praktijk diabetes mellitus type 2 vanuit epidemiologisch perspectief vaker wordt gediagnosticeerd onder bepaalde groeperingen.

3.3. Conclusie

Diabetes is een aandoening waarvan de prevalentie naar verwachting snel zal stijgen in de komende jaren. Enkele sekseverschillen kunnen worden onderscheiden bij de prevalentie van diabetes – over het algemeen zijn er meer mannen met diabetes dan vrouwen, maar er zijn verschillen die afhankelijk zijn van de specifieke levensfase. Specifieke epidemiologische voorspellers voor diabetes zijn SES en etniciteit.

Aanbeveling: Meer onderzoek naar sekseverschillen is wenselijk, met name naar hoe man-vrouw verschillen binnen lage SES groepen en niet-gediagnosticeerde patiënten beter in kaart kunnen worden gebracht en tevens hoe deze groepen mannen en vrouwen beter kunnen worden bereikt. Tevens is meer aandacht nodig voor de rol van etniciteit en de bijbehorende impact van (culturele) genderrollen binnen preventiebeleid.

Hoofdstuk 4. Thema 1: Risicofactoren van diabetes

4.1. Literatuuronderzoek

Zowel fysiologische als psychosociale en leefstijl-gerelateerde risicofactoren spelen een rol bij het ontwikkelen van diabetes. De rol van sekse hierin wordt hieronder per risicofactor afzonderlijk besproken.

4.1.1. Fysiologische risicofactoren

4.1.1.1. Lichaamsgewicht en vetverdeling

Overgewicht (Body Mass Index (BMI) > 25) en obesitas (BMI > 30) [25-27] zijn belangrijke risicofactoren voor diabetes, met name voor diabetes type 2 en zwangerschapsdiabetes. In geval van obesitas is er een 7 keer hogere kans om diabetes type 2 te ontwikkelen dan bij een gezond gewicht [28]. Van de vrouwen met obesitas ontwikkelt 39% zwangerschapsdiabetes tijdens de zwangerschap [24]. Zwangerschapsdiabetes geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes type 2 op een later moment [29].

De hogere prevalentie van diabetes type 2 bij mannen tijdens de middelbare leeftijd zoals beschreven in voorgaand hoofdstuk kan paradoxaal lijken, omdat obesitas vaker voorkomt bij vrouwen [30]. Er is echter aangetoond dat vrouwen die diabetes ontwikkelen een hogere BMI hebben dan mannen [31, 32]. Dit kan te wijten zijn aan de fysiologische verschillen in de verdeling van vet tussen mannen en vrouwen. Bij vrouwen wordt vet voornamelijk opgeslagen in het heupgebied en onderhuids vetweefsel [33], terwijl mannen een grotere hoeveelheid visceraal vetweefsel hebben, dat wil zeggen dat vet voornamelijk wordt opgeslagen in de buikstreek [34, 35]. Visceraal vet blijkt het risico op glucose-intolerantie, insulineresistentie, metabool syndroom en diabetes type 2 sterk te verhogen [34, 36, 37]. De verdeling van lichaamsvet (met name de aanwezigheid van intra-abdominaal vet) is daarom mogelijk een betere voorspeller van de ontwikkeling van diabetes dan BMI, en sekseverschillen spelen hierbij een belangrijke rol.

4.1.1.2. Leeftijd

Leeftijd is een andere belangrijke factor in de ontwikkeling van diabetes, zowel voor type 1 als type 2. Hoe de verschillende types diabetes zich ontwikkelen is afhankelijk van leeftijd: diabetes type 1 ontwikkelt zich veelal op jonge leeftijd; terwijl de kans op diabetes type 2 juist aanzienlijk toeneemt op oudere leeftijd [38]. Dit maakt dat sekseverschillen in de loop van diabetes sterk verschillen tussen type 1 en type 2:

Type 1. Sekseverschillen in de ontwikkeling van diabetes type 1 tijdens de levensduur zijn aangetoond. Vóór de puberteit is het aantal meisjes en jongens met diabetes ongeveer hetzelfde, terwijl na de puberteit het aantal jongens wat diabetes type 1 ontwikkelt toeneemt vergeleken met het aantal meisjes [39]. De exacte redenen hiervoor zijn nog onbekend, maar mannelijke

geslachtshormonen, welke verhoogd zijn tijdens de puberteit bij jonge mannen met diabetes, zouden mogelijk een rol kunnen spelen [39].

Type 2. Diabetes type 2 wordt bij vrouwen op latere leeftijd gediagnosticeerd dan bij mannen [32]. Dit kan opnieuw verband houden met het feit dat vrouwen vaak een hogere BMI hebben dan mannen als de diagnose diabetes wordt gesteld wat kan duiden op een verhoogde kwetsbaarheid voor mannen voor de ziekte vanwege de vetverdeling. Ten tijde van het stellen van een diagnose diabetes type 2 zijn bloeddruk- en lichaamsgewichtsverschillen in verhouding met de algemene populatie groter voor vrouwen dan mannen [40].

4.1.2. Psychosociale en leefstijl-gerelateerde risicofactoren

4.1.2.1. Sociaal-economische status (SES)

Type 1. Gezien het feit dat diabetes type 1 zich vroeg in het leven ontwikkelt en genetische factoren, waaronder varianten van het ‘human leukocyte antigen’ (HLA) complex, een belangrijker rol lijken te spelen dan omgevingsfactoren, is de rol van SES bij de ontwikkeling van type 1 diabetes niet of nauwelijks onderzocht. Het verband tussen SES en het management van diabetes type 1 krijgt echter veel aandacht in de literatuur. Een recente systematische review toont aan dat er wisselend bewijs is met betrekking tot de relatie tussen de SES en glykemische controle: sommige onderzoeken tonen aan dat lage SES geassocieerd is met een slechtere glykemische controle en vaker voorkomen van hypoglykemie, terwijl andere studies deze resultaten niet konden bevestigen [41]. Er werd echter wel een consistent verband gevonden tussen een lage SES en een hoger risico op diabetische ketoacidose. Sekseverschillen blijken geen rol te spelen bij deze interacties.

Type 2. Onderzoek in verschillende westerse landen toont aan dat diabetes type 2 vaker voorkomt bij een lagere SES [42, 43]. Een verband tussen lagere SES en hogere HbA1c is aangetoond bij mensen met diabetes [44]. De gevonden relatie tussen lage SES, lager onderwijs en een groter risico op de ontwikkeling van diabetes type 2 blijkt sterker te zijn voor vrouwen dan voor mannen [42, 43]. Niet-gediagnosticeerde diabetes type 2 hield bovendien alleen verband met een lagere beroepsstatus bij vrouwen [45]. BMI, tailleomtrek en een lage fysieke activiteit zijn geassocieerd met een lagere SES bij vrouwen; deze relaties zijn zwakker bij mannen [46]. Sekseverschillen in dergelijke fysieke en gedragsfactoren evenals, hoe met psychologische stress wordt omgegaan en een ongelijke toegang tot gezondheidszorg zijn voorgesteld als mogelijke verklarende factoren voor deze sekseverschillen [46,47].

4.1.2.2. Etniciteit

Wereldwijd is aangetoond dat Latijnse en Aziatische populaties een hogere prevalentie van diabetes 2 hebben in vergelijking met Europese en Afrikaanse populaties, in zowel regio van

origine als ook onder hun diaspora [48-50]. Deze verschillen tussen etnische groeperingen kunnen door meerdere factoren worden beïnvloed, onder meer door (epi)genetica, leefstijlverschillen en omgevingsfactoren [51]. Er is ook enig bewijs dat er mogelijk sekseverschillen bestaan in de link tussen etniciteit en diabetescomplicaties. Er is bijvoorbeeld aangetoond dat Afro-Amerikaanse vrouwen met diabetes een hoger risico hebben voor hartfalen en beroerte in vergelijking met blanke vrouwen. Afro-Amerikaanse mannen met diabetes hebben in vergelijking met blanke mannen een hoger risico voor hartfalen en nierziekten in eindstadium, maar juist een lager risico voor coronaire hartziekte [52].

Veruit het meeste onderzoek naar sekseverschillen en etniciteit is uitgevoerd in de Verenigde Staten, en de bevindingen zijn vaak afhankelijk van het land waarin de studies zijn uitgevoerd. Binnen Nederland is geen onderzoek uitgevoerd naar sekseverschillen in diabetes in het kader van etniciteit.

4.1.2.3. Psychosociale stress

Type 1. Psychosociale stress kan een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van diabetes type 1 [53]. Hogere niveaus van stressbelasting en traumatische gebeurtenissen vóór het begin van diabetes type 1 zijn aangetoond in kinderen [54, 55]. Sekseverschillen zijn in dit verband echter niet onderzocht.

Type 2. Sekseverschillen in de effecten van psychosociale stress zijn wel aangetoond in de ontwikkeling van diabetes type 2. Verschillende studies waaronder een groot cohortonderzoek tonen aan dat werkgerelateerde stress verband houdt met een verhoogd risico op de ontwikkeling van diabetes type 2 bij vrouwen, maar niet bij mannen [56-59]. Bij mannen lijkt het risico op diabetes type 2 te worden verlaagd door hoge werkeisen, een hoge belasting en een actieve baan [59]. Een gebrek aan emotionele steun wordt bij vrouwen, en niet bij mannen, tevens geassocieerd met diabetes [57]. Over het algemeen lijken vrouwen kwetsbaarder te zijn dan mannen voor de effecten van psychosociale stress. Verschillende factoren kunnen hierbij een rol spelen. Er is bijvoorbeeld aangetoond dat werkgerelateerde stress gewichtsverlies veroorzaakt bij mannen, maar niet bij vrouwen [60]. Mogelijk heeft dit bij mannen een beschermende rol voor de ontwikkeling van diabetes. Ook is er enig bewijs gevonden voor sekse-specifieke psychoneuroendocriene activering, met name verhoogd cortisol als gevolg van psychosociale stress, waarvoor vrouwen gevoeliger lijken te zijn dan mannen [61].

4.1.2.4. Depressie

Er is veel bewijs voor het feit dat depressieve symptomen de kans op diabetes type 2 vergroten [62-64]. Een meta-analyse toont aan dat depressie het risico op diabetes type 2 met 60% verhoogt [62]. Interessant is dat dit causale verband tussen depressie en diabetes alleen bij vrouwen wordt gevonden [64]. Verschillende verklaringen worden hiervoor gegeven in de literatuur. Eenzaamheid wordt bijvoorbeeld geassocieerd met roken, zittend gedrag, overgewicht

en obesitas wat kan leiden tot een verhoogde kans op diabetes, maar alleen bij vrouwen [65]. Bovendien is er ook een grotere impact van psychische stoornissen op ontstekingen en activatie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as) gevonden bij vrouwen [61, 66], en zowel ontsteking als HPA-ontregeling zijn in verband gebracht met insulineresistentie en diabetes [67].

4.1.2.5. Lichamelijke activiteit

Lichamelijke activiteit vermindert het risico op ontwikkeling van diabetes type 2, mogelijk als gevolg van gewichtsverlies en een verbeterd glucosemetabolisme [68]. Of er sekseverschillen zijn in deze relatie, blijft onduidelijk: sommige onderzoeken tonen aan dat lichamelijke activiteit het risico op diabetes in zowel mannen als vrouwen in dezelfde mate vermindert [42, 69], terwijl ander onderzoek aantoont dat lichamelijke inactiviteit alleen bij vrouwen het risico op diabetes verhoogt [70].

4.1.2.6. Roken

Actief en passief roken en een rookverleden zijn sterk geassocieerd met het risico op diabetes type 2 voor zowel mannen en vrouwen. Er zijn geen sekseverschillen gevonden in deze relatie [42, 71]. Roken wordt echter geassocieerd met een hoger risico op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten bij vrouwen dan bij mannen [72]. Gezien het feit dat hart- en vaatziekten belangrijke gezondheidsgevolgen zijn van diabetes, met name bij vrouwen, kan voorzichtig worden geconcludeerd dat roken in grotere mate schadelijk is voor vrouwen vergeleken met mannen.

4.1.2.7. Slaap

Te weinig slaap en slapeloosheid zijn risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes type 2 [73]. Tegenstrijdige bevindingen zijn echter gevonden in het kader van sekseverschillen: een meta-analyse wees uit dat het verband tussen gebrek aan slaap en het risico op de ontwikkeling van diabetes type 2 vergelijkbaar is voor mannen en vrouwen [73], maar een andere meta-analyse toont aan dat nachtdienstwerk vooral geassocieerd is met een hoger diabetes type 2 risico bij mannen [74].

4.1.2.8. Voeding en eetgewoonten

Obesitas is een van de belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes type 2. Voeding en eetgewoonten spelen derhalve een belangrijke rol in de preventie van diabetes. Het is aangetoond dat er grote sekseverschillen bestaan in eetgewoonten en in opvattingen over wat gezonde voedingspatronen zijn [75]. Zo bestaan er algemene sekseverschillen in voedingskeuze: vrouwen geven vetrijk voedsel sneller op, beperken hun zoutinname en kiezen eerder voor maaltijden met een hoog gehalte aan voedingsvezels, met name groenten en fruit. Bovendien zijn vrouwen meer overtuigd van de voordelen van gezond eten en houden ze zich meer bezig met het onder controle houden van hun lichaamsgewicht [76]. Vergeleken met mannen vermijden vrouwen het eten van zoetigheden significant vaker [77]. Een systematische review over consumptie van voedsel door vrouwen in westerse samenlevingen liet zien dat vrouwen geneigd

zijn om gezondere voeding te selecteren. Daarnaast maken ze zich meer zorgen over het kiezen van gepaste voeding en voedingsgedragingen die belangrijk zijn voor het onderhouden van een goede fysieke conditie [78]. Onderzoek naar sekseverschillen in de eetgewoonten en voedingskeuzes van patiënten met diabetes laat echter minimale verschillen zien: enkel een lagere naleving van de aanbevelingen voor inname van verzadigde vetzuren en een hogere naleving van de aanbevelingen voor vezelinname bij vrouwen in vergelijking met mannen is aangetoond [79]. Vrouwen blijken wel vaker gebruik te maken van gezondheidsdiensten dan mannen, bijvoorbeeld het bezoeken van een diëtist [80].

4.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

4.2.1. Fysiologische risicofactoren

Vijf van de zorgprofessionals geven aan dat in de klinische praktijk geen wezenlijke sekseverschillen kunnen worden onderscheiden in de risicofactoren voor diabetes type 1. Eén zorgprofessional geeft aan dat de familiale belasting potentieel zwaarder weegt bij mannen met diabetes type 1 – van deze mannen heeft het nageslacht mogelijk een grotere kans op het ontwikkelen van diabetes.

Zorgprofessionals geven aan dat de aard van de risicofactoren voor de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 gelijk is ongeacht sekse: er bestaan geen risicofactoren die uitsluitend relevant zijn voor mannen óf vrouwen. Echter worden wel verschillen genoemd in de prevalentie van risicofactoren tussen deze groepen. Zo geven twee zorgprofessionals aan dat mannen potentieel meer overgewicht hebben. Drie zorgprofessionals geven bovendien aan dat de vetverdeling mogelijk verschilt per sekse, waarbij mannen meer visceraal vet hebben, wat het risico op diabetes vergroot. Vier zorgprofessionals merken op dat het ontwikkelen van zwangerschapsdiabetes het risico op diabetes mellitus type 2 in een later levensstadium verhoogd. Tot slot merkt één zorgprofessional op dat de glucosetolerantie bij niet-diabetici verschilt: waar mannen een gemiddeld hoger nuchter glucose gehalte hebben, laten vrouwen eerder een verhoogde +2uurs glucose niveau zien; dit zou moeten betekenen dat mannen relatief eerder problemen in de insuline productie ontwikkelen terwijl vrouwen sneller insuline resistentie vertonen, aldus de zorgprofessional, die tevens aangeeft dat dergelijke trends niet terug te zien zijn in de epidemiologie van diabetes.

4.2.2. Psychosociale en leefstijl-gerelateerde risicofactoren

Psychosociale risicofactoren voor diabetes worden besproken in het kader van de ontwikkeling van diabetes type 2. In de interviews wordt werk waarbij frequent onregelmatige diensten voor komen door één zorgprofessional genoemd als risicofactor voor de ontwikkeling van diabetes; echter is niet eenduidig of dit bij mannen of vrouwen vaker voorkomt – de zorgprofessional geeft aan dat vrouwen mogelijk vaker in de zorg werken en daarom in potentie meer onregelmatige diensten zouden kunnen hebben. Een van de zorgprofessionals geeft aan dat de motieven tot het

ontwikkelen van risicogedrag voor diabetes, zoals slechte eetpatronen, mogelijk verschillen tussen mannen en vrouwen. Bij vrouwen wordt slechte zelfzorg met name bepaald door onderliggende problematiek veroorzaakt door trauma's, door een laag zelfbeeld of te wijten aan de aanwezigheid van eetstoornissen, aldus een zorgprofessional, terwijl slechte zelfzorg bij mannen mogelijk eerder toe te schrijven valt aan gemakzucht of gewoontegedrag (waarbij slechte voedingspatronen ontstaan uit gewoonte). Vrouwen zijn eveneens mogelijk sneller geneigd tot stress-eten of emotioneel eten in vergelijking met mannen. Enige nuance is hier volgens de zorgprofessional wel vereist – mogelijk zijn mannen minder open over motieven.

4.3. Interviews met stakeholders: patiëntperspectief

Betreffende de risicofactoren van diabetes type 1 en type 2 wordt veelal door patiënten aangegeven dat sekseverschillen waarschijnlijk ondergeschikt zijn aan de individuele verschillen in de risicofactoren.

4.4. Conclusie

Er is matige evidentie vanuit de literatuur dat er sekseverschillen zijn in verschillende risicofactoren voor diabetes. Veelal betreft dit een groter risico voor vrouwen dan mannen, maar soms ook andersom. Het gaat dan met name om gewicht en/of vetverdeling over het lichaam, leeftijd/levensfase, SES, psychosociale stress, depressie en roken. Het belang van deze risicofactoren wordt door zorgprofessionals erkend maar daarbij wordt aangegeven dat sekseverschillen geen wezenlijke rol spelen in de klinische praktijk, omdat zorgprofessionals volgens protocol handelen en leefstijladviezen op individueel niveau afstemmen. Hier is dus een discrepantie tussen de bevindingen in de literatuur en de klinische praktijk.

Zorgprofessionals geven bovendien aan dat genderrolpatronen bij verschillende etniciteiten moeten worden meegenomen in behandeladviezen: etniciteit en rolpatronen kunnen mogelijk een belemmerende factor zijn in het naleven van leefstijladviezen. Sekseverschillen worden hierin ook als thema besproken.

Aanbeveling: Het opnemen van fysiologische en leefstijl-gerelateerde sekseverschillen is belangrijk bij de implementatie van risicofactoren in preventieve strategieën en behandelprotocollen.

Hoofdstuk 5. Thema 2: Preventie en behandeling van diabetes

5.1. Literatuuronderzoek

5.1.1. Preventieve behandelingen voor prediabetes

Veel onderzoek richt zich op het ontwikkelen van preventiestrategieën voor prediabetes. Twee meta-analyses toonden aan dat leefstijlinterventieprogramma's die gericht zijn op het verhogen van fysieke activiteit en het verbeteren van eetpatronen, in het algemeen gunstig zijn voor mensen met prediabetes bij het verminderen van het gewicht, het verlagen van de nuchtere bloedsuikerspiegel en het verminderen van het algemene risico op de ontwikkeling van diabetes. De effecten hiervan zijn vergelijkbaar voor mannen en vrouwen [81, 82]. Sekseverschillen lijken geen rol te spelen in de effectiviteit van de preventieve interventies; therapietrouw is de belangrijkste voorspellende factor hierin [83, 84]. Een farmacologische behandeling met metformine (eerste-lijn behandeling van diabetes voor verlaging van glucose niveaus) vermindert het risico op de ontwikkeling van diabetes type 2 bij prediabetespatiënten [85, 86]. Dit effect was vergelijkbaar voor mannen en vrouwen.

5.1.2. Farmacologische behandeling van diabetes

De richtlijnen voor de behandeling van diabetes type 1 en type 2 houden over het algemeen geen rekening met sekseverschillen: dezelfde behandelrichtlijnen worden toegepast op zowel mannen als vrouwen. Er zijn echter sekseverschillen gevonden als reactie op verschillende geneesmiddelen welke te wijten kunnen zijn aan onder andere hormonale niveaus, vetverdelingen in het lichaam en interacties tussen de hormonen en de geneesmiddelen. Eén studie toont aan dat vrouwen een significant hogere afname van lichaamsgewicht vertoonden na behandeling met metformine of sulfonyleureumderivaten, terwijl mannen significant sterkere HbA1c-verminderingen vertoonden na behandeling met metformine [87]. Een andere studie toont aan dat bij een behandeling van metformine gecombineerd met een van de drie glucoseverlagende geneesmiddelen (sulfonyleureumderivaten, dipeptidyl-peptidase-4-remmer of thiazolidinedione) vrouwen sneller dan mannen moeten overstappen naar andere medicatie zoals insuline [88].

Sekseverschillen in reactie op een behandeling met insuline zijn ook beschreven. Vrouwen ervaren ongeveer 15% meer symptomatische hypoglykemische gebeurtenissen per jaar in reactie op insuline dan mannen [89]. Dit kan worden verklaard doordat bij vrouwen een insuline injectie een meer langdurige werking heeft dan bij mannen [90], wat kan leiden tot hypoglykemie. Dit maakt de behandeling met insuline lastiger en minder veilig voor vrouwen.

Over het algemeen behalen mannen succesvoller de HbA1c-doelen bij zowel diabetes type 1 als type 2 [80, 89]. Dat zou kunnen wijzen op een grotere efficiëntie van glucoseverlagende

geneesmiddelen bij mannen dan bij vrouwen, maar toekomstig onderzoek moet dit nader uitwijzen.

5.1.3. Zelfmanagement

Zelfmanagement is uiterst belangrijk voor het handhaven van de kwaliteit van leven voor zowel diabetes type 1 als 2. Dit omvat therapietrouw, het handhaven van lage glucosewaarden, het volgen van een dieet en het hebben van een gezonde levensstijl. Ondanks het feit dat vrouwen mogelijk gezondheidsdoelen over het algemeen minder makkelijk halen dan mannen [80, 91], worden er in de literatuur geen belangrijke sekseverschillen gevonden in de naleving van de voorgeschreven behandeling van diabetes [92, 93]. Gevonden sekseverschillen in het opvolgen van dieetadvies zijn minimaal: een lagere naleving van de aanbevelingen voor inname van verzadigde vetzuren en een hogere naleving van de aanbevelingen voor vezelinname bij vrouwen in vergelijking met mannen is aangetoond [74]. Vrouwen blijken wel vaker gebruik te maken van gezondheidsdiensten (huisarts) dan mannen [75].

5.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

5.2.1. Preventieve behandelingen voor prediabetes

Eén zorgverlener geeft aan dat er geen verschillen zijn tussen mannen en vrouwen wat prediabetes betreft. Daarnaast wordt gezegd dat er veel mensen zijn met niet-herkende diabetes. Twee zorgverleners indiceren dat een check voor diabetes type 2 vrij standaard is; vaak wordt deze diagnose dan ook tijdens een reguliere controle gesteld en niet zozeer op basis van klachten die patiënten presenteren (dit laatste gebeurt slechts in 15% van de gevallen aldus de professionals). Problematisch wordt het echter wanneer mensen niet naar de huisarts komen, menen de zorgprofessionals, zij worden dan immers ook niet herkend als diabeet en dit vergroot de kans op diabetescomplicaties in een later levensstadium. Veelal geven met name tweedelijns zorgprofessionals aan dat zij weinig inzicht hebben in het al dan niet bestaan van sekseverschillen bij behandeling van prediabetes, omdat zij deze patiënten niet of weinig zien (zij worden betrokken in de behandeling, wanneer diabetes al ontwikkeld is).

Wat de symptomen van diabetes betreft noemen twee zorgprofessionals dat de aard van de klachten bij prediabetes niet verschilt tussen mannen en vrouwen. Drie zorgprofessionals geven aan dat dit tevens geldt voor diabetes mellitus type 2. Vier zorgprofessionals duiden aan dat de fase waarin hulp gezocht wordt verschilt: vrouwen komen mogelijk eerder naar de huisarts wanneer zij klachten ervaren, terwijl mannen daarentegen mogelijk eerder zorg vermijden, problemen ontkennen of geneigd zijn bezoek aan de huisarts uit te stellen. Een kanttekening die hierbij gemaakt dient te worden, aldus twee zorgprofessionals, is dat er mogelijk sekseverschillen zijn in de omgang met, en associaties bij, klachten, waarbij vrouwen vermoeidheid eerder zien als iets wat bij hun leven hoort in plaats van een symptoom – zij lijken

vaker een verklaring voor vagere klachten te hebben. Tot slot geeft één zorgprofessional aan dat een erectiestoornis bij mannen indicatief kan zijn voor diabetes.

5.2.2. Farmacologische behandeling van diabetes

Verscheidene zorgprofessionals geven aan dat er momenteel geen rekening wordt gehouden met sekseverschillen in de farmacologische behandeling van diabetes. Dit kan deels verklaard worden doordat de diabeteszorg in Nederland al op een zeer hoog niveau staat aldus de zorgprofessionals. Vanuit internationaal perspectief zijn de uitkomsten zeer gunstig, mede door de ketenzorg en de goede sturing vanuit NHG richtlijnen, geven twee zorgprofessionals aan.

Door twee zorgprofessionals wordt benadrukt dat de werking van medicatie niet verschilt tussen mannen en vrouwen. Wel geeft één zorgprofessional aan dat de effecten van medicatie op het gewicht van vrouwen mogelijk anders is, dat daarnaast bepaalde bijwerkingen van SGLT-2 (o.a. schimmelinfecties) vaker voorkomen bij vrouwen, en dat er eigenlijk meer rekening moet worden gehouden met sekseverschillen bij deze bijwerkingen. Tevens wordt de kanttekening gemaakt dat (medicamenteuze) behandeling erg gericht is op het mannenlichaam – medisch-wetenschappelijk onderzoek toetst medicijnen veelal bij mannelijke vrijwilligers om de impact van hormoonwisselingen op de onderzoeksresultaten te voorkomen, maar hierdoor is hier ook weinig wetenschappelijke kennis over.

5.2.3. Zelfmanagement en leefstijl interventies

Aangegeven wordt dat de reactie op de behandeling enorm verschilt per individu. Vrijwel iedere geïnterviewde zorgprofessional, ongeacht het specifieke werkveld waarin deze professional werkzaam is, beaamt dan ook dat bij de behandeling van en interventies voor diabetes de meeste prioriteit uit moet gaan naar de individuele wensen en verschillende behoeften van de individuele patiënt, en dat daarop aansluiting dient te worden gezocht. Er wordt benadrukt dat het zeer belangrijk is dat de patiënt zich begrepen voelt, de behandeling van diabetes is immers een complexe behandeling die impact heeft op het dagelijks leven van patiënten.

Voor zelfmanagement en leefstijl interventies worden verscheidende verschillen op basis van sekse genoemd. Drie van de zorgprofessionals geven aan dat vrouwen doorgaans verstandiger omgaan met diabetes, en daarbij meer ‘health conscious’ of bedrevener zijn in gezond eten. De redenen waarom mannen mogelijk minder verstandig omgaan met diabetes variëren afhankelijk van aan welke zorgprofessional dit gevraagd wordt (zie tabel 4.1. in bijlage 3). Door één zorgprofessional wordt aangegeven dat mannen mogelijk minder vaak medicatie innemen.

Eén zorgprofessional benadrukt dat er momenteel weinig onderscheid wordt gemaakt in behandeladviezen voor mannen en vrouwen, de adviezen die gegeven worden zijn doorgaans ‘one size fits all’. Een veelvoorkomend thema binnen de interviews is dat adviezen mogelijk afgestemd kunnen worden op sekseverschillen. Zo geven vier zorgprofessionals aan dat differentiatie mogelijk wenselijk kan zijn, met name voor leefstijl-gerelateerde factoren zoals roken en zelfmanagement, omdat de motivatie en de beweegredenen voor gedragsverandering

kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen. Drie zorgprofessionals onderkennen dat mannen mogelijk anders aangespoord zouden kunnen worden voor betere resultaten; één zorgprofessional geeft aan dat mannen mogelijk meer baat zouden kunnen hebben bij concrete regels. Eén zorgprofessional geeft daarnaast aan dat er geen enkele behandeling is die niet geschikt zou zijn voor mannen of voor vrouwen, maar dat mogelijk in de uitleg van de behandelingen gedifferentieerd kan worden om tot betere motivatie te leiden.

Tot slot wordt opgemerkt dat gewichtsregulering en de mate waarin iets aan gewicht kan worden gedaan mogelijk verschillen tussen mannen en vrouwen (het is voor vrouwen bijvoorbeeld moeilijker om af te vallen, met name na de menopauze), en dat stress een andere impact op insulinerregulering heeft bij vrouwen en bij mannen. Twee zorgprofessionals merken in het kader van stress op dat er bij mannen en bij vrouwen verschillende thema's aan bod komen: waar mannen bijvoorbeeld vaak met werk gerelateerde stress kampen, heeft dit bij vrouwen relatief vaker met het gezin te maken ('gezinsstress'). Eén zorgprofessional onderkent het belang voor het bespreken en opnemen van verschillende behandelstrategieën, speciaal ingericht voor mannen en voor vrouwen, in de richtlijnen voor diabeteszorg.

5.2.4. De impact van traditionele rolpatronen en etniciteit op diabetes-management

Traditionele rolpatronen kunnen het management van diabetes in het dagelijks leven beïnvloeden. Bij een traditioneel rolpatroon is het vaak de vrouw die het eten regelt, aldus een zorgprofessional, en daardoor zijn mannen vaker afhankelijk van vrouwen voor het aanmeten van een gezond eetpatroon. Een van de zorgprofessionals merkt op dat de partner vaker meekomt bij consulten wanneer het een mannelijke diabeet betreft. Ook wordt door een zorgprofessional aangegeven dat vrouwen veelal meer met het gezin bezig zijn, dit maakt zij minder tijd hebben om te sporten, wat een impact kan hebben op het diabetesmanagement van vrouwen met diabetes.

Tevens wordt door een zorgprofessional de impact van multiculturele aspecten benadrukt en wordt aangegeven dat hier bij adviesgesprekken rekening mee dient te worden gehouden. Als voorbeeld wordt genoemd dat binnen culturen het eetgedrag en ook het type eten kunnen verschillen, bijvoorbeeld wanneer het gewoonlijk is om koffie en thee met veel suiker te nuttigen, of wanneer vanuit de culturele overtuiging wordt gehandeld dat bepaalde (suikerhoudende) dranken goed zijn voor de gezondheid. Hierbij spelen verschillen in genderrolpatronen mogelijk een rol, deze kunnen bijvoorbeeld bepalend zijn voor wie het eten verzorgd binnen een gezin, of het belang wat wordt gegeven aan gezond eten. Eveneens wordt benadrukt dat potentieel behandelingen van diabetes bemoeilijkt kunnen worden: cultuur kan bepalend zijn voor de omgang met diabetes, vooral wanneer het vertrouwen in de westerse geneeskunde laag is, en standaardadviezen kunnen mogelijk minder goed aansluiten. Tot slot onderschrijft één zorgprofessional het belang en de impact van taalvaardigheid: wanneer mensen de taal niet of minder goed spreken, begrijpen zij de adviezen mogelijk ook niet goed.

Traditionele rolpatronen en multiculturele aspecten zijn nog niet onderzocht in het kader van diabetespreventie en -behandeling. Hier bestaat dus een discrepantie tussen de wetenschappelijke literatuur en klinische ervaringen van zorgprofessionals.

5.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief

Betreffende de preventie, en behandeling van diabetes type 1 en type 2 wordt veelal door patiënten aangegeven dat sekseverschillen waarschijnlijk ondergeschikt zijn aan de individuele verschillen in de behoeftes en wensen bij de behandeling van en in de omgang met diabetes. Drie patiënten geven dan ook aan dat de behandeling moet worden toegespitst op individueel niveau, omdat dat ook is waar het uiteindelijk om gaat: dat je een goede behandeling krijgt als patiënt. Eén van de geïnterviewde patiënten benadrukt dat artsen en diabetesverpleegkundigen dit ook al doen in het huidige zorgsysteem.

Sekseverschillen worden door patiënten vooral in de context van zelfmanagement van diabetes en de compliance met behandeling genoemd. Drie patiënten geven aan dat vrouwen wellicht meer moeite hebben met afvallen en het volgen van gemaakte afspraken en diëten, waardoor diabetes lastiger te managen is. Wel zijn vrouwen mogelijk gemotiveerder: zo geeft één patiënt aan dat vrouwen wellicht eerder in zijn voor het volgen van een dieet, meer behoefte hebben aan professionele ondersteuning en eerder gebruik maken van de ondersteuning van bijvoorbeeld een medisch psycholoog, in vergelijking met mannen. Ook indiceert één patiënt dat bij informatiebijeenkomsten zo'n 90% van de gegadigden vrouw is. Of mannen of vrouwen zich mogelijk strikter aan afspraken over diabetesmanagement houden wordt niet eenduidig uitgesproken door patiënten tijdens de interviews. Ten slotte wordt aangegeven dat sport mogelijk een andere impact heeft bij vrouwen, omdat de fysiologie anders is.

In het kader van traditionele rolpatronen en etniciteit wordt door een patiënt onderschreven dat mannen vaker afhankelijk zijn van hun partner voor het eten. Tevens wordt aangegeven dat vrouwen in een traditioneel rolpatroon vaak meer de zorg over de kinderen hebben, wat maakt dat zij het niet kunnen veroorloven dat het management van diabetes verkeerd gaat of dat zij een hypo krijgen. Dit zorgt ervoor dat zij veel strenger met diabetes om moeten gaan.

5.4. Conclusie

Er is overeenstemming tussen zowel de zorgprofessionals als de patiënten over het feit dat de behandeling vooral op het individu gericht moet zijn en dat sekse daar een van de factoren in is. Wetenschappelijke literatuur over multiculturele aspecten, etniciteit en genderrolpatronen en diabetes ontbreekt.

Aanbeveling: Meer onderzoek is gewenst naar de rol van etniciteit en genderrolpatronen in het naleven van leefstijladviezen.

Ten aanzien van de farmacologische behandeling van diabetes toont wetenschappelijk onderzoek aan dat de effecten van geneesmiddelen kunnen verschillen tussen de seksen. Deze bevindingen worden momenteel niet meegenomen in de ontwikkelde behandelprotocollen waar differentiatie op basis van sekse geen thema is.

Aanbeveling: Meer onderzoek van voldoende hoge methodologische kwaliteit is nodig naar de rol van sekse en geslachtshormonen in farmacologische behandelingen en tevens bijwerkingen van deze behandelingen.

Uit de literatuur blijkt dat de effecten van zelfmanagement niet wezenlijk verschillen tussen de seksen; zorgprofessionals duiden echter wel aan dat dit een thema is waar sekseverschillen een belangrijke bijdrage zouden kunnen spelen en patiënten noemen dit als een van de belangrijkste onderwerpen bij dit specifieke thema. Op dit vlak lijkt zich een discrepantie t.a.v. de literatuur en de dagelijkse praktijk.

Aanbeveling: Meer onderzoek is nodig naar sekseverschillen bij zelfmanagement van diabetes. Patiënten zouden tevens meer moeten worden uitgenodigd om mee te denken over het onderzoeksdesign van nieuwe studies om optimaal gebruik te maken van gebruikerservaringen in de dagelijkse praktijk, met hierbij aandacht voor sekse- en genderverschillen.

Hoofdstuk 6. Thema 3: Puberteit, zwangerschap, menstruele cyclus en overgang

6.1. Literatuuronderzoek

6.1.1. Puberteit

Type 1. Voorafgaand aan de puberteit is het aantal jongens en meisjes met diabetes ongeveer hetzelfde. Rond het begin van de puberteit worden sekseverschillen in de prevalentie van diabetes type 1 gerapporteerd. Na de puberteit wordt een toename van diabetes type 1 bij jongens waargenomen [39]. Door de fysiologische en psychologische veranderingen die in de puberteit optreden is een adequate controle over type 1 diabetes lastiger te realiseren [94, 95]. Zo ontstaat een tijdelijke insulineresistentie, die aan het einde van de puberteit weer verdwijnt en welke wordt toegeschreven aan de snelle toename van groeihormoonspiegels tijdens de adolescentie, voor zowel jongens als meisjes [96].

Tijdens de puberteit zijn verschillende sekseverschillen gevonden bij diabetes type 1. Hoewel meer jongens tijdens de puberteit diabetes type 1 ontwikkelen, hebben meisjes gedurende de puberteit een groter risico op ernstige complicaties. Onderzoek toont bijvoorbeeld aan dat meisjes een groter risico hebben op het vroeg ontwikkelen van microvasculaire complicaties zoals microalbuminurie en retinopathie [97, 98]. Dit kan worden verklaard doordat adolescente meisjes een complexer microvasculair netwerk in de ogen (o.a. door een lagere arteriolaire lengte-tot-diameter-verhouding en bredere venulen) hebben dan jongens [92]. Er bestaat ook een geslachtsafhankelijk verschil in metabole controle: meisjes hebben een slechtere glykemische controle en een grotere behoefte aan insuline [99-101]. In het bijzonder kunnen sekse specifieke hormonale veranderingen tijdens de puberteit deze verschillen verklaren, gezien de verhoogde secretie van groeihormoon bij meisjes ten opzichte van jongens [102]. Bovendien hebben adolescente meisjes vaker dan jongens last van depressie en andere psychische problemen, wat kan leiden tot een slechter zelfmanagement [103].

Type 2. Het aantal kinderen en jongeren met diabetes type 2 neemt toe als gevolg van de toename van obesitas bij kinderen, maar desondanks is het aantal jongeren met diabetes type 2 laag [104, 105]. Er is geen onderzoek gedaan naar sekseverschillen hieromtrent.

6.1.2. Rol van seksehormonen gedurende volwassenheid

Een van de belangrijkste fysiologische sekseverschillen over alle levensfasen heen is het niveau van geslachtshormonen zoals testosteron, estradiol en progesteron. De verschillende geslachtshormonen zijn zowel aanwezig bij mannen als bij vrouwen, maar bij mannen is het niveau van testosteron (het dominante geslachtshormoon) relatief stabiel, terwijl bij vrouwen de dominante geslachtshormonen estradiol en progesteron van niveau wisselen gedurende de

menstruele cyclus [106]. Geslachtshormonen spelen een cruciale rol bij de regulatie van fysiologische processen en kunnen daarom mogelijk sekseverschillen bij diabetes veroorzaken:

Type 1. De invloed van de menstruatiecycclus op de regulering van bloedsuikerspiegels is prominent aanwezig bij diabetes type 1. Onderzoek heeft herhaaldelijk aangetoond dat hyperglykemie toeneemt in frequentie in de periode na de eisprong en voorafgaand aan de volgende menstruatie (luteale fase); het is dan moeilijker om de glucosespiegel stabiel te houden [107, 108]. De literatuur suggereert dat in de behandeling van vrouwen met diabetes type 1 rekening moet worden gehouden met de menstruatiecycclus, bijvoorbeeld door inzet van individuele behandelingsstrategieën aangepast voor de fase van de menstruatiecycclus.

Type 2. Oestrogenen lijken een beschermende rol te spelen bij de ontwikkeling van insulineresistentie en later diabetes type 2. Tijdens de menopauze, die wordt gekenmerkt door een significante vermindering van endogene oestrogenen, neemt het risico op ontwikkeling van diabetes type 2 aanzienlijk toe terwijl tijdens het ontvangen van oestrogeen-ervangende therapie dit risico vermindert met 21-35% [109, 110]. Bovendien tonen diermodellen aan dat de beschermende rol van het vrouwelijk geslacht tegen hyperglykemie verdwijnt na verwijdering van de eierstokken (ovariëctomie) [109].

Er is veel onderzoek gedaan naar de rol van testosteron in het glucosemetabolisme en de ontwikkeling van diabetes type 2 [110]. Het is lastig te onderscheiden welke rol disregulatie van testosteron voorafgaand aan diabetes speelt en in hoeverre het ook een consequentie van diabetes kan zijn. Androgeendeficiëntie, een aandoening gekenmerkt door lage niveaus van androgenen, waaronder testosteron, bij mannen, is herhaaldelijk in verband gebracht met insulineresistentie, adipositas en diabetes type 2 [110, 111]. Een recente meta-analyse toont aan dat mannelijke patiënten met diabetes type 2 significant lagere niveaus van totaal testosteron, vrij testosteron en geslachtshormoon bindend globuline hebben dan gezonde controles [111]. Een prospectieve associatiestudie laat tevens zien dat lagere testosteronniveaus bij mannen en hogere testosteronniveaus bij vrouwen 8 jaar later in verband worden gebracht met de ontwikkeling van diabetes type 2 [112]. Daarnaast is herhaaldelijk aangetoond dat polycysteus ovariumsyndroom (PCOS), een ziekte die de eierstokken van vrouwen aantast waardoor een abnormaal aantal cysten op het oppervlak van de eierstokken verschijnt, verband houdt met de ontwikkeling van insulineresistentie en diabetes type 2 [113]. Vrouwen met PCOS hebben aanzienlijk verhoogde testosteronspiegels [114], waarmee wederom een link tussen verhoogd testosteron bij vrouwen en diabetes type 2 wordt gevonden. Daarnaast tonen dierstudies aan dat hoge testosteronspiegels bij vrouwen de insulinegevoeligheid verlagen via het spierglycogeen-synthesesysteem: testosteron verandert de spiermorfologie, wat leidt tot minder type 1-vezels en een lagere mate van capillarisation. Deze twee staan bekend als kenmerken van insulineongevoelige spieren [115]. Tegelijkertijd lieten gecastreerde mannelijke ratten een verhoogde insulineresistentie zien, die verbeterd kon worden door een lage dosis testosteronvervanging. Behandeling met hoge dosis

testosteron verslechterde echter de insulineresistentie [116]. Dit seksuele dimorfisme van testosteron op insulineresistentie kan te wijten zijn aan een plateau-effect, waarbij variaties in testosteronspiegels kunnen bijdragen aan insulineresistentie bij vrouwen met een androgene activiteit die normaal laag is, maar niet bij mannen die al hoge niveaus van androgenen hebben. Het biologische mechanisme van de insulineresistentie-associatie voor testosteron is echter nog niet duidelijk. Daarnaast is er nog weinig bekend over de rol van testosteron in glucosemetabolisme na ontwikkeling van diabetes type 2.

Ten slotte kan de ontregeling van de menstruatiecyclus een negatieve invloed hebben op het risico om diabetes type 2 te ontwikkelen. Er is aangetoond dat vrouwen met een voorgeschiedenis van onregelmatige cycli een hoger risico op diabetes type 2 hebben in vergelijking met vrouwen met een normale cyclusduur van 27 tot 29 dagen [117]. In de literatuur is de invloed van de menstruatiecyclus op de behandeling of zelfmanagement van diabetes type 2 onderbelicht.

6.1.3. Zwangerschap

Zowel vrouwen met diabetes type 1 als type 2 hebben een verhoogd risico op ernstige zwangerschapscomplicaties [118]. De meeste risico's worden veroorzaakt door verhoogde HbA1C-niveaus tijdens de conceptie en zwangerschap. Glykemische controle moet voorafgaand aan de conceptie worden vastgesteld, omdat is aangetoond dat verhoogde HbA1C-niveaus tijdens de conceptie en het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd zijn met aangeboren afwijkingen [119], spontane abortussen [120], intra-uteriene foetale dood [121], pre-eclampsie [121] en premature leveringen [122]. Het is aangetoond dat het handhaven van een strikte glykemische controle het risico op deze complicaties vermindert [123]. Echter blijkt tegelijkertijd uit onderzoek dat veel vrouwen het moeilijk vinden om de vereiste glykemische doelen te bereiken. Uit een groot landelijk bevolkingsonderzoek in het Verenigd Koninkrijk is bijvoorbeeld gebleken dat slechts 16% van de vrouwen met diabetes type 1 in het begin van de zwangerschap HbA1C-streefdoelen behaalden [124].

6.1.4. Zwangerschapsdiabetes

Vrouwen lopen het risico op het ontwikkelen van zwangerschapsdiabetes. Deze vorm van diabetes ontwikkelt zich tijdens de zwangerschap, verdwijnt enkele dagen na de bevalling, en wordt gekenmerkt door glucose-intolerantie en insulineresistentie [125]. Risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes zijn onder meer: overgewicht of obesitas, prediabetes, een familiegeschiedenis van diabetes type 2, PCOS en zwanger zijn op latere leeftijd [126]. Indien onbehandeld, verhoogt zwangerschapsdiabetes het risico op pre-eclampsie, vroeggeboorte en overmatige groei van de foetus wat problemen bij de geboorte kan veroorzaken [127]. Bovendien hebben vrouwen die zwangerschapsdiabetes ontwikkelden een verhoogde kans op het ontwikkelen van diabetes type 2 [29].

6.1.5. Vruchtbaarheid

Diabetes heeft negatieve gevolgen voor de vruchtbaarheid van zowel mannen en vrouwen. Een review van de literatuur laat zien dat het dysfunctionele glucosemetabolisme, wat veroorzaakt wordt door diabetes type 1 en type 2, bij mannen nadelige effecten heeft op de spermakwaliteit, bijvoorbeeld de beweeglijkheid van het sperma, de integriteit van het sperma-DNA, en de ingrediënten van zaadplasma [128]. Verscheidene onderzoeken tonen daarnaast verminderde vruchtbaarheid in vrouwen met diabetes type 1 aan [129-132]. Deze verminderde vruchtbaarheid kan mogelijk deels worden verklaard door biologische oorzaken, zoals menstruele onregelmatigheden (met name oligomenorroe, dat wil zeggen, weinig frequente menstruatie), mild hyperandrogenisme, en PCOS. Deze aandoeningen komen vaak voor bij vrouwen met diabetes type 1 [133]. Daarnaast kunnen vrouwen met diabetes type 1 vanwege de last van hun ziekte ontmoedigd raken om kinderen te krijgen [132].

De associatie tussen diabetes type 2 en onvruchtbaarheid bij vrouwen is indirect. Vrouwen met diabetes type 2 lijden vaak aan PCOS, wat op zichzelf sterk geassocieerd is met onvruchtbaarheid [134]. Daarnaast worden problemen met de vruchtbaarheid vaak veroorzaakt door een vroege menopauze, en vroege menopauze is geassocieerd met een diagnose van diabetes type 2 [135]. Obesitas, de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van diabetes type 2, is ook geassocieerd met verminderde vruchtbaarheid [136].

6.1.6. Menopauze

Tijdens de menopauze vinden er belangrijke veranderingen plaats in het hormonale profiel, wat leidt tot veranderingen in metabolisme en de lichaamssamenstelling. Er is een verhoogde incidentie van de ontwikkeling van diabetes type 2 in de middelbare leeftijd, welke overeenkomt met de start van de menopauze [137]. Het bewijs dat de menopauze direct verband houdt met een verhoogd risico op diabetes is niet consistent: sommige studies vonden deze associatie [138] en andere niet [139, 140]. Door hormonale veranderingen kan de menopauze een rol spelen bij de ontwikkeling van diabetes type 2. Vooral tijdens de menopauze ervaren vrouwen een afname in de productie van oestrogeen [141] en het geslachtshormoonbindende globuline, als ook een toename van testosteronproductie [142]. Deze veranderingen zijn significant geassocieerd met hogere niveaus van nuchtere glucose, verminderde glucosetolerantie en insulineresistentie bij postmenopauzale vrouwen [143]. Onderzoek naar de invloed van de menopauze op bloedsuikerregulatie bij diabetes type 1 en type 2 ontbreekt.

6.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

6.2.1. Puberteit

Het thema puberteit is volgens stakeholders met name relevant in het kader van diabetes type 1. Veelal geven zorgprofessionals aan dat zij weinig ervaring hebben met de behandeling van diabetes type 1 bij kinderen en pubers, daar deze doelgroep door de kinderarts gezien wordt en niet door endocrinologen, internisten of huisartsen. Eén zorgprofessional vertelt dat in de

puberteit de omgang met diabetes problematisch is, zonder dat hier sekseverschillen te onderscheiden zijn. Tevens wordt aangegeven dat met name jongens risicogedrag laten zien, zoals alcoholgebruik, diabetes negeren, en medicatie niet nemen. Mogelijk maken jonge vrouwen met bijvoorbeeld een insulinepomp zich meer zorgen over de esthetische aspecten van de behandeling, aldus één zorgprofessional. Tot slot geeft een zorgprofessional aan dat jongvolwassenen geneigd kunnen zijn om te weinig insuline te gebruiken zodat zij kunnen afvallen, wanneer er bijvoorbeeld sprake is van eetproblematiek. Potentieel is de incidentie hiervan hoger onder vrouwen.

6.2.2. Rol van seksehormonen gedurende levensfasen: de menstruele cyclus

Door de meeste zorgprofessionals wordt de rol van geslachtshormonen in diabetes onderschreven. Eén zorgprofessional geeft aan dat hormonale aandoeningen zoals PCOS het risico op diabetes type 2 verhogen. Zes zorgprofessionals geven aan dat de menstruele cyclus bij sommige vrouwen een impact heeft op de insulineregulering. Drie zorgprofessionals duiden aan dat de behandeling moet worden ingesteld op de menstruele cyclus, waarbij in bepaalde stadia bijvoorbeeld meer medicatie nodig is. Twee zorgprofessionals geven bovendien aan dat zij vrouwen die recentelijk gediagnosticeerd zijn altijd voorlichten over de mogelijke impact van de menstruele cyclus op glucoseregulering en gemoed. Tot slot vertelt één zorgprofessional dat het mogelijk minder bekend is onder huisartsen dat hormoonspiegels invloed kunnen hebben op diabetes en insulineregulatie.

6.2.3. Zwangerschap

Twee zorgprofessionals geven aan dat de zorg bij zwangerschap en diabetes zeer goed is; er is meer dan voldoende aandacht voor diabetes en de controles bij zwangere vrouwen met diabetes zijn streng. Eén zorgprofessional benadrukt dat tijdens de zwangerschap zeer secuur met diabetes en diabetesmedicatie om moet worden gegaan, en dat mede hierdoor de diabetesbelasting tijdens deze periode veel hoger is vergeleken met normaal. Dezelfde zorgprofessional benadrukt dat zeer duidelijk aan vrouwen met diabetes (zowel diabetes type 1 als vroege diabetes type 2) moet worden verteld dat zij niet zomaar zwanger kunnen worden. Tevens geven zij aan dat bepaalde medicatie niet kan worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen, en dat problemen met gewichtsmanagement vaak voorkomen tijdens zwangerschap.

Eén zorgprofessional onderschrijft een potentiële rol van culturele segregatie in de problematiek rondom diabetes en zwangerschap. Wanneer vrouwen weinig in het Nederlandse zorgsysteem zijn ingebed, bijvoorbeeld door deze culturele segregatie, weten zij niet dat de zorg die door gynaecologen en verloskundigen wordt geboden vergoed wordt. Dit kan zeker in het kader van diabetes tot grote problemen leiden. Deze mensen moeten worden bereikt, aldus de zorgprofessional.

6.2.4. Zwangerschapsdiabetes

Drie van de zorgprofessionals benadrukken dat zwangerschapsdiabetes een risicofactor is voor ontwikkeling van diabetes type 2 op latere leeftijd.

6.2.5. Menopauze

Zorgprofessionals geven aan dat vrouwen gedurende de menopauze veelal moeite hebben om diabetes stabiel te houden. Problemen met gewichtsmanagement komen vaak voor bij de overgang, meent één zorgprofessional. Aangegeven wordt dat na de menopauze er vaak op zoek moet worden gegaan naar een nieuwe balans in het management van diabetes, aangezien tijdens de overgang de hormoonspiegels veranderen. Tot slot wordt door een zorgprofessional aangegeven dat de menopauze samenhangt met een verhoogd risico op bepaalde types kanker, en dat diabetes daar ook weer mee samenhangt.

6.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief

Binnen het thema puberteit wordt door patiënten vooral aangeduid dat jongens mogelijk meer moeite hebben met zelfmanagement: zo nemen zij minder eigen verantwoordelijkheid voor diabetesbehandeling, aldus één patiënt. Hieraan wordt toegevoegd dat ook volwassen mannen met diabetes dit niet altijd (goed) accepteren en baat zouden kunnen hebben bij ondersteuning, wat aangeeft dat dit mogelijk leeftijd overschrijdend kan zijn.

Betreffende zwangerschap en zwangerschapsdiabetes geven patiënten vooral aan dat er een zeer goede controle door zorgprofessionals is. Twee vrouwelijke patiënten vertellen dat de artsen altijd controleren of zij zwanger zijn dan wel een kindwens hebben. Eén patiënt onderschrijft het belang van extra ondersteuning voor zwangere vrouwen met diabetes; een ander vertelt dat onzekerheid een extra complicatie bij zwangerschap is (bijvoorbeeld onzekerheid over of het kind ook diabetes kan krijgen).

Veel van de patiënten onderschrijven de invloed van geslachtshormonen op diabetesmanagement over tijd. Drie patiënten geven aan dat vrouwen wellicht een grotere impact van diabetes op de gemoedstoestand ervaren door de hormonale wisselingen. Daarnaast benoemen twee patiënten dat vrouwen door de hormonale cyclus gedwongen worden meer met diabetes bezig te zijn (in vergelijking met mannen), omdat de cyclus de insulinerregulatie beïnvloedt. Eén patiënt geeft aan dat zij de hoeveelheid insuline altijd moet aanpassen naar gelang de fase van de menstruele cyclus. Tot slot wordt aangegeven dat hormonale stoornissen zoals PCOS samenhangen met diabetes: als oestrogeenwaarden hoog zijn, is er meer vetopslag in het lichaam.

Twee patiënten vertellen dat het gedurende de menopauze en de bijbehorende hormonale wisselingen moeilijker is voor vrouwen om diabetes goed te kunnen reguleren. Eén patiënt geeft

aan dat er momenteel te weinig rekening gehouden wordt met de menopauze bij behandelingen – zo is het na de overgang erg lastig voor vrouwen om af te vallen.

6.4. Conclusie

Vanuit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat meisjes in de puberteit een verhoogd risico op microvasculaire complicaties hebben en dat glykemische controle voor hen lastiger is. Dit wordt niet onderschreven door zorgprofessionals of patiënten – zij geven enkel aan dat jongens minder controle hebben over de diabetes. Meer jongens dan meisjes ontwikkelen in de puberteit diabetes type 1.

Aanbeveling: De puberteit is een van de vroegste perioden en een belangrijke fase waarin sekseverschillen gesignaleerd of uitvergroot worden. Deze vroege verschillen leggen bovendien mogelijk de basis voor sekseverschillen op latere leeftijd. Meer onderzoek naar de verhoogde prevalentie van jongens ten opzichte van meisjes voor diabetes en het ontwikkelen van ernstige complicaties van diabetes bij meisjes in deze fase is daarom noodzakelijk.

Er is veel evidentie dat onregelmatigheden in hormonale niveaus, zoals te lage testosteronspiegels bij mannen, te hoge testosteronspiegels en te lage oestrogeen niveaus bij vrouwen en ontregeling van de menstruatiecyclus in de volwassenheid geassocieerd zijn met verhoogd risico op ontwikkeling van diabetes type 2. Zorgprofessionals en patiënten geven aan hiervan op de hoogte te zijn. Vanuit zowel de literatuur als de interviews met zorgprofessionals wordt de rol van geslachtshormonen bij diabetes onderschreven. Er is echter weinig evidentie voor achterliggende mechanismen, dat wil zeggen, het is niet bekend waarom geslachtshormonen een invloed hebben op bloedsuikerwaarden. Dit terwijl zowel zorgprofessionals als patiënten een behoefte aan informatie over deze mechanismen uiten, met name voor de menstruele cyclus en menopauze.

Aanbeveling: De rol van geslachtshormonen in diabetes en complicaties bij diabetes behoeft meer onderzoek evenals naar de onderliggende mechanismen. Gestreefd zou moeten worden naar wetenschappelijk onderbouwde behandelrichtlijnen t.a.v. de rol van geslachtshormonen tijdens de menstruele cyclus en de overgang in de behandeling van diabetes.

Bij zwangerschap bestaat een evident verhoogd risico op complicaties en een strikte glykemische controle is wenselijk. Dit is echter lastig te behalen voor veel vrouwen, blijkt uit de interviews met zorgprofessionals en patiënten. Door zorgprofessionals en patiënten wordt aangegeven dat de zorg bij zwangerschap en diabetes op zeer hoog niveau staat; er worden in dit kader geen wezenlijke verbeterpunten aangedragen. Wel wordt door zorgprofessionals aangegeven dat culturele segregatie een probleem is; sommige zwangere vrouwen met diabetes blijken moeilijk te bereiken.

Aanbeveling: Strategieën moeten worden ontwikkeld om zwangere vrouwen met een lage SES en met een andere culturele achtergrond optimaal te kunnen bereiken en in te bedden in het Nederlandse zorgsysteem.

De wetenschappelijke literatuur over diabetes en de menopauze focust zich primair op de menopauze als risicofactor voor ontwikkeling van diabetes. Zorgprofessionals en patiënten noemen dit echter niet als relevant punt; zij focussen zich vooral op diabetesmanagement tijdens de overgang, dat wil zeggen, bij vrouwen die diabetes type 1 hebben (of vroege diabetes type 2) en in de overgang gaan. De unanieme conclusie van professionals en patiënten is dat diabetesmanagement lastig is, en bloedsuikerwaarden moeilijk te handhaven in de overgang. Wetenschappelijke literatuur op dit thema ontbreekt.

Aanbeveling: Onderzoek naar diabetesmanagement tijdens de overgang is wenselijk. Vooral nog geldt als aanbeveling dat zorgprofessionals deze groep extra zouden moeten te ondersteunen. Meer aandacht voor dit thema tijdens consulten is wenselijk.

Hoofdstuk 7. Thema 4: Psychosociale gevolgen van diabetes

7.1. Literatuuronderzoek

7.1.1. Kwaliteit van leven en welzijn

Type 1. Diabetes type 1 heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven bij zowel jonge als oudere patiënten [144-147]. Sekseverschillen hierin worden tevens beschreven. Vrouwen van middelbare leeftijd met diabetes beoordelen hun mentale welzijn slechter dan mannen en maken zich meer zorgen over hun ziekte en kunnen slechter met hun ziekte omgaan [148]. Bovendien zijn vrouwen met diabetes minder tevreden over de diabeteszorg [148]. Dezelfde trend bestaat bij adolescenten: adolescente meisjes melden een slechter mentaal welzijn dan jongens, en ze definiëren zichzelf meer in termen van hun ziekte [149].

Type 2. Van diabetes type 2 is ook aangetoond dat het de kwaliteit van leven beïnvloedt [146, 147, 150]. Vooral patiënten met hogere HbA1c-niveaus hebben een lagere gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven [147]. Een studie die keek naar de kwaliteit van leven van obese diabetes type 2 patiënten, ontdekte dat zwaarlijvige vrouwen meer beperkingen ervaren in het dagelijks leven en hun ziekte moeilijker te hanteren vinden in vergelijking met zwaarlijvige mannen met diabetes [150]. Een ander onderzoek waarin verschillende aspecten van de kwaliteit van leven van diabetespatiënten werden onderzocht, toonde aan dat vrouwen meer last hebben van de negatieve gevolgen van diabetes dan mannen, met name in domeinen van het leven als fysiek uiterlijk, motivatie om dingen te bereiken, zelfvertrouwen, onafhankelijkheid en vakantiegewoonten [151].

7.1.2. Depressie

De prevalentie van depressie bij patiënten met diabetes van zowel type 1 als type 2 weerspiegelt het algemene beeld: meer vrouwen ervaren symptomen van depressie en klinische depressie in vergelijking met mannen [152].

Type 1. De prevalentie van depressie is meer dan driemaal hoger bij patiënten met diabetes type 1 in vergelijking met patiënten zonder diabetes [152]. Zowel jongeren als volwassenen met diabetes type 1 rapporteren meer depressieve symptomen in vergelijking met hun leeftijdsgenoten [153, 154]. Depressieve symptomen worden ook geassocieerd met een slechtere glykemische controle bij deze patiënten [155]. Sekseverschillen zijn in dit verband niet uitgebreid onderzocht.

Type 2. Het verband tussen diabetes type 2 en depressie is wederkerig. Depressie verhoogt het risico op de ontwikkeling van diabetes (zoals besproken bij Risicofactoren). Er zijn ook aanwijzingen dat diabetes type 2 geassocieerd is met een bescheiden verhoogd risico op het

ontwikkelen van depressie [152]. Over het algemeen hebben vrouwen met diabetes en ook vrouwen zonder diabetes een hogere prevalentie van depressie dan mannen [151].

7.1.3. Angst

Patiënten met diabetes ervaren ook angstklachten, en dan met name angst voor hypoglykemie. Hypoglykemie is een van de meest voorkomende en potentieel gevaarlijke acute complicaties van type 1 diabetes en in sommige gevallen van diabetes type 2 (wanneer type 2-patiënten insuline-injecties gebruiken) [156]. Hypoglykemie veroorzaakt een breed scala aan symptomen: honger, beven, hartkloppingen, misselijkheid en zweten. In ernstige gevallen kan het tot coma en de dood leiden. Veel patiënten ervaren het optreden van hypoglykemie als onvoorspelbaar en oncontroleerbaar en als gevolg daarvan ontwikkelen patiënten angstklachten [157]. Een systematische review over angst bij jongeren met diabetes type 1 toonde aan dat meisjes vaker last hebben van angst en angst voor hypoglykemie dan jongens [158]. Tegelijkertijd werd aangetoond dat jonge vrouwen een 17% hoger risico hadden op ernstige hypoglykemie dan mannen, terwijl het coma-risico bij beide geslachten vergelijkbaar was [159]. Wat betreft volwassen en oudere patiënten, concludeerde een meta-analyse dat kennis omtrent sekseverschillen in de angst voor hypoglykemie ontbreekt [160].

7.1.4. Diabetes-gerelateerde distress

Diabetes-gerelateerde distress onderscheidt zich van depressie in zijn impact op diabetes en wordt doorgaans gedefinieerd als een overkoepelende term voor zorgen van een patiënt over ziektemanagement, emotionele lasten en beschikbaarheid van zorg en support [161, 162]. In een kleine Nederlandse steekproef onder patiënten met diabetes wordt een incidentie van diabetes-gerelateerde emotionele distress gevonden van 20 procent bij exclusie van depressie [163]. Onderzoek in Italië schat de prevalentie hoger in: ruim 60 procent van de onderzochte patiënten met diabetes type 2 scoorde hier hoog op diabetes-gerelateerde distress [164].

Patiënten met verhoogd diabetes-gerelateerde distress hebben een groter risico op langdurige suboptimale glykemische controle. Verhoogde diabetes-gerelateerde distress kan daarom een indicatie zijn dat aandacht voor zelfmanagement nodig is [165]. Over het algemeen ervaren zowel vrouwen met diabetes type 1 als type 2 vaker en meer diabetes-gerelateerde distress vergeleken met mannen [164, 166-168]. Onder adolescenten met diabetes type 1 lijken sekseverschillen bijzonder groot: de prevalentie van diabetes-gerelateerde distress is twee keer zo groot onder meisjes dan jongens [169]. Ook is de angst voor hypoglykemie onder meisjes groter [169].

7.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

7.2.1. Kwaliteit van leven en welbevinden

Drie zorgprofessionals duiden aan dat vrouwen waarschijnlijk meer psychologische lasten ondervinden door diabetes. In het bijzonder zouden extreme angst, somberheid en depressie een grotere rol kunnen spelen bij vrouwen met diabetes. Tevens komen eetstoornissen vaker voor bij vrouwen, aldus een van de zorgprofessionals. De impact van het mogelijk aankomen in gewicht door diabetes kan tevens groter zijn bij vrouwen. Eén van de zorgprofessionals benadrukt daarnaast dat vrouwen mogelijk sneller een diabetes burn-out ontwikkelen. Het verloop van diabetes management over tijd speelt hierbij een rol. Met name wanneer vrouwen zwanger willen worden of zwanger zijn, zijn zij enorm gemotiveerd om dit goed te doen (en lukt dat vaak ook). Wanneer het management van diabetes niet meer goed lukt, bijvoorbeeld na de zwangerschap of gedurende de menopauze, kan dit tot wanhoop leiden. Derhalve hebben vrouwen een hoger risico op een diabetes burn-out, aldus de zorgprofessional.

Vier zorgprofessionals veronderstellen dat vrouwen waarschijnlijk eerder bij betrokkenen en anderen uit de omgeving aangeven dat zij diabetes hebben en hen betrekken bij de behandeling, terwijl mannen daarentegen meer gesloten zijn. Vooral bij diabetes type 1 en bij mensen die veel hypo's krijgen is de afhankelijkheid van anderen groter, aldus een zorgprofessional. Een andere zorgprofessional voegt hieraan toe dat mannen meer dingen wegdrücken, waardoor zij aanvankelijk mogelijk minder last van de diagnose hebben. Echter kost diabetes management veel tijd en energie, dus uiteindelijk ontwikkelen zij hierdoor mogelijk meer complicaties op latere leeftijd. Eén van de geïnterviewden geeft aan dat mannen er mogelijk meer last van hebben dat zij niet kunnen sporten zoals zij willen, vergeleken met vrouwen.

Er worden geen sekseverschillen verondersteld in de impact van diabetes op sociale activiteiten en het werkzame leven. Wel geven twee zorgprofessionals aan dat mannen mogelijk meer schaamte ervaren om toe te geven op het werk dat zij diabetes hebben. Eén van de zorgprofessionals indiceert daarnaast dat het stigma dat op diabetes rust mogelijk meer leeft bij mannen. Daarnaast wordt door een van de zorgprofessionals verteld dat er waarschijnlijk wel verschillen tussen mannen en vrouwen zijn in de impact van diabetes op het werk, maar dat dit deels kan worden verklaard vanuit de beroepskeuze (wanneer mannen en vrouwen verschillende beroepen met verschillende activiteitsniveaus en vrijheden in planning hebben, kan dit verschillen in impact van diabetes ook verklaren). Tot slot geeft één zorgprofessional aan dat mannen mogelijk meer psychosociale problematiek hebben in de werkzame leeftijd, maar dat dergelijke verschillen onder ouderen zijn gelijkgetrokken.

7.2.2. Depressie

Bij de interviews is niet specifiek aandacht uitgegaan naar depressie als specifiek gevolg van diabetes. Dit is uitgevraagd bij het thema psychosociale problematiek in het algemeen. Zo duiden

zorgprofessionals aan dat extreme angst, somberheid en depressie een grotere rol kunnen spelen bij vrouwen met diabetes.

7.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief

Verscheidende thema's uit de wetenschappelijke literatuur, als ook de interviews met de stakeholders, worden onderschreven door de geïnterviewde patiënten. Drie patiënten geven aan dat vrouwen mogelijk meer open zijn over de diabetes en daarom meer emotionele support ontvangen, terwijl mannen daarentegen mogelijk meer terughoudend zijn. Drie patiënten duiden tevens aan dat vrouwen zich waarschijnlijk meer druk maken over diabetes, waardoor de belevenis en impact van diabetes zwaarder is. Twee patiënten voegen daaraan toe dat vrouwen waarschijnlijk meer angsten en stress ervaren. Vijf patiënten geven aan dat mannen de diabetes waarschijnlijk makkelijker kunnen rationaliseren en loslaten, waardoor zij minder stress ervaren. Tot slot wordt door één persoon aangegeven dat vrouwen mogelijk meer moeite hebben met de esthetische gevolgen van het spuiten van insuline (omdat de plekken vaak zichtbaar zijn).

Op het gebied van werk verwachtten patiënten veelal geen significante sekseverschillen van diabetes. Wel wordt door één persoon verteld dat diabetes in de werkomgeving mogelijk moeilijker is voor vrouwen, bijvoorbeeld in het kader van promotie maken. Uit ervaring geeft deze persoon aan dat bij mannen de diabetes mogelijk meer geaccepteerd wordt in de werkomgeving.

Door de patiënten wordt stigmatisatie als een groot thema omtrent diabetes aangeduid. Zowel voor diabetes type 1 als diabetes type 2 wordt aangegeven dat er een groot stigma heerst. Met name het stigma dat diabetes iets is wat door 'eigen schuld' en door overgewicht ontstaat terwijl dit niet altijd zo is (bijv. in het geval van diabetes mellitus type 1, genetische belasting, etc.) wordt als zeer belastend ervaren, aldus twee patiënten. Hier wordt aan toegevoegd dat bij diabetes type 2 ook vanuit de zorgverzekering stigma wordt ervaren: er zijn minder vergoedingen voor diabetes type 2, en extra ingrepen of medicatie (bijv. GLP-1 of de sensor) worden niet vergoed voor mensen met diabetes type 2 onder een bepaald grensgewicht. Als je diabetes type 2 als patiënt goed wilt managen, kost dit heel veel geld, aldus twee personen.

7.4. Conclusie

Er is matig tot veel evidentie dat diabetes de kwaliteit van leven verslechtert, meer in vrouwen dan in mannen. Bovendien wordt gevonden dat de gevolgen van diabetes over het algemeen als meer belastend worden ervaren door vrouwen dan mannen. Psychosociale stress blijkt een belangrijke consequentie van diabetes bij vrouwen. Zorgprofessionals noemen diabetes burn-out als een zorgwekkende consequentie wat vooral bij vrouwen wordt geobserveerd. Patiënten geven tevens aan dat vrouwen zich doorgaans meer zorgen maken dan mannen. De consistentie op dit

thema vanuit de literatuur en de klinische praktijk laat zien dat het belangrijk is dat er aandacht komt voor dit thema in de nazorg van diabetes en dat sekseverschillen hierin een rol spelen.

Aanbeveling: De kennis over sekseverschillen ten aanzien van de kwaliteit van leven bij diabetes zou vertaald moeten worden naar de behandelprotocollen, bijvoorbeeld dat diabetes een grotere invloed heeft op het welzijn van vrouwen dan op het welzijn van mannen.

Er lijkt vooralsnog weinig evidentie dat diabetes een belangrijke rol speelt ten aanzien van sombere gevoelens bij vrouwen. Depressieve klachten komen veel voor, en vaker bij vrouwen dan bij mannen, maar dit geldt voor zowel vrouwen met of zonder diabetes.

Vanuit de zorgprofessionals en de patiënten worden de thema's stigmatisatie en angst voor hypoglykemie als belangrijke thema's aangedragen waar dit onderbelicht blijft in de literatuur. Daarnaast wordt in de literatuur beschreven dat de tevredenheid t.a.v. de diabeteszorg lager is onder vrouwen vergeleken met mannen.

Aanbeveling: De thematiek t.a.v. stigmatisatie, angst voor hypoglykemie en tevredenheid met diabeteszorg moet beter in kaart worden gebracht door middel van aanvullend onderzoek; de rol van sekseverschillen in deze thematiek moet hierin ook worden meegenomen.

Hoofdstuk 8. Thema 5: Preventie en behandeling van complicaties bij diabetes

8.1. Literatuuronderzoek

8.1.1. Hart- en vaatziekten

Er is veel bewijs dat sekseverschillen bestaan voor cardiovasculaire aandoeningen, ofwel hart- en vaatziekten, als gevolg van diabetes. Zowel diabetes type 1 als type 2 worden geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten [170] en de aanwezigheid van diabetes verdubbelt het risico op een hartinfarct en beroerte [171, 172]. In de niet-diabetische populatie zijn de percentages van hart- en vaatziekten lager bij vrouwen in de premenopauzale fase dan bij mannen [173]. Door diabetes lijkt deze beschermende factor bij vrouwen voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten echter weg te vallen. Het relatieve percentage vrouwen die hart- en vaatziekten ontwikkelt ten opzichte van mannen is hierdoor hoger bij diabetes dan in de algemene populatie.

Type 1. Er zijn geen sekseverschillen gevonden bij mannen en vrouwen met diabetes type 1 wat betreft het risico op hart- en vaatziekten [173-176]. Gezien het feit dat mannen in een niet-diabetische populatie een hoger risico lopen op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten, geven deze resultaten aan dat de relatieve kans op hart- en vaatziekten hoger is voor vrouwen met diabetes type 1 dan voor mannen [177].

Type 2. Een soortgelijk patroon bestaat voor patiënten met diabetes type 2. Verschillende epidemiologische studies en meta-analyses [171, 178-180] toonden aan dat diabetes type 2 een groter risico op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten voor vrouwen met zich meebrengt dan voor mannen met een toename van het risico welke wordt gerapporteerd variërend tussen 20 en 50% [178]. Het is onbekend waarom diabetes de beschermende effecten van het vrouwelijk geslacht voor hart- en vaatziekten wegneemt. Verschillende hypothesen zijn voorgesteld om dit fenomeen te verklaren. Vrouwen met diabetes hebben vaak een hogere BMI dan mannen; daarnaast krijgen vrouwen de diagnose diabetes type 2 ook vaker bij een hogere BMI dan mannen [32]. Mogelijk ligt de verlengde duur van insulineresistentie en metabole disfunctie van vrouwen ten opzichte van mannen ten grondslag aan het verhoogde risico op hart- en vaatziekten [178]. Een andere mogelijke reden is dat de niveaus van lichamelijke activiteit van vrouwen met diabetes lager zijn dan bij mannen met diabetes [181,182]. Omdat fysieke activiteit een belangrijke beschermende factor is bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten, kunnen sekseverschillen in activiteitsniveaus het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen mogelijk verklaren. Interessant is dat wanneer vrouwen ouder worden, hun risico op hart- en vaatziekten dichterbij dat van mannen komt [183]. Dit kan een indicator zijn voor de rol van geslachtshormonen in het verband tussen diabetes en hart- en vaatziekten: speculatief verhogen

geslachtshormonen het risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen en brengt de afname van geslachtshormonen met veroudering dit risico naar het niveau van mannen [178].

Ondanks verschillende hypothesen die de sekseverschillen in het risico op hart- en vaatziekten proberen te verklaren, zijn er geen directe studies gedaan die deze hypothesen bevestigen of verwerpen. Meer onderzoek is nodig op dit gebied.

8.1.2. Retinopathie

Type 1. Diabetische retinopathie (oogziekten) is de tweede meest gebruikelijke microvasculaire complicatie die optreedt bij diabetes, die 34.6% van de patiënten treft. Over het algemeen komt diabetische retinopathie vaker voor bij diabetes type 1 vergeleken met type 2 [184]. Bij diabetes type 1 wordt vermeld dat vergevorderde diabetische retinopathie en maculaoedeem (vocht onder het netvlies) vaker voorkomen bij mannen dan bij vrouwen [185, 186]. Een hogere incidentie rond de puberteit wordt gevonden bij meisjes maar mannen lijken dit dus op latere leeftijd in te halen. De associatie tussen sekse en diabetische retinopathie in een vroeg stadium is echter onduidelijk: sommige studies rapporteren dat het mannelijk geslacht een onafhankelijk risicofactor is voor diabetische retinopathie [185], andere studies rapporteren dat juist het vrouwelijk geslacht een risicofactor is [187] en weer anderen melden geen link tussen sekse en diabetische retinopathie [188].

Type 2. De literatuur over diabetes type 2 en retinopathie laat wisselende bevindingen zien. Het mannelijk geslacht is gerapporteerd als een onafhankelijke risicofactor voor vergevorderde diabetische retinopathie bij diabetes type 2, en lijkt daarbij ook een risicofactor voor de progressie van de aandoening te zijn [189, 190]. Daarnaast lijkt de associatie tussen het mannelijk geslacht en meer vergevorderde diabetische retinopathie te verzwakken naarmate de duur van diabetes toeneemt [191]. Eerdere studies laten daarentegen zien dat de prevalentie van diabetische retinopathie juist hoger is bij vrouwen vergeleken met mannen, maar dat de aandoening ernstiger is bij mannen [192]. Ander onderzoek laat zien dat de prevalentie van diabetische retinopathie toeneemt met de leeftijd voor vrouwen, maar niet voor mannen [193]. Er bestaan verschillen tussen etnische groepen: Hindoestaanse of Zuid-Indische patiënten hebben bijvoorbeeld een hoger risico op retinopathie [193-195]. Sekseverschillen zijn echter nauwelijks onderzocht in het kader van retinopathie en etniciteit: slechts een enkele studie laat zien dat prevalentie van diabetische retinopathie bij Indo-Aziatische vrouwen lager is dan verwacht op basis van voorkomen van retinopathie in de algemene populatie [196].

8.1.3. Cognitieve disfuncties en dementie

Bij zowel diabetes type 1 als type 2 kunnen subtiele structurele en functionele cerebrale veranderingen worden waargenomen, welke zich kunnen uiten in cognitieve disfunctie [197].

Type 1. Er zijn aanwijzingen dat diabetes type 1 al bij jonge patiënten cognitieve functies kan beïnvloeden [197]. Stoornissen in executieve functies [198], motorsnelheid [199], visueel-ruimtelijk vermogen, geheugen [200] en verbale intelligentie [201] zijn gevonden bij pediatrische diabetespatiënten. Bij volwassen patiënten is consistent aangetoond dat verschillende soorten cognitieve functies zijn aangetast: geheugen [202], psychomotorische efficiëntie [203], volgehouden aandacht [204], snelheid van informatieverwerking [205] en executieve functies ten aanzien van conceptvorming, cognitieve flexibiliteit, en anticipatie [201]. Deze stoornissen kunnen worden verklaard door de effecten van glykemie-ontregeling op de hersenen. Diabetes type 1 wordt meestal op jonge leeftijd gediagnosticeerd en de zich ontwikkelende hersenen zijn mogelijk kwetsbaarder voor de effecten van dysglykemie [206]. Er zijn bijvoorbeeld meer atrofische structurele veranderingen in de hersenen gevonden bij diabetes type 1-patiënten [206]. Er werd ook herhaaldelijk aangetoond dat de vroege leeftijd van het ontstaan van diabetes verband houdt met de mate van cognitieve stoornissen [207]. Sekseverschillen worden niet beschreven binnen dit thema.

De gegevens over de relatie tussen diabetes type 1 en dementie zijn gemengd: sommige studies beweren dat er geen verhoogd risico op dementie is bij patiënten met diabetes type 1 [207, 208], maar twee epidemiologische studies uitgevoerd in het VK en Taiwan toonde aan dat type 1-patiënten een aanzienlijk verhoogd risico hebben om dementie te ontwikkelen [209, 210]. Bovendien is aangetoond dat diabetes type 1-patiënten met een slechte glykemische controle een verhoogd risico op dementie hebben [211]. Er werden geen sekseverschillen gevonden in de relatie tussen diabetes type 1 en dementie [211].

Type 2. Van verschillende cognitieve functies is aangetoond dat ze worden beïnvloed door diabetes type 2. Longitudinale studies toonden aan dat diabetes type 2 geassocieerd is met een grotere achteruitgang van de executieve functie [212, 213], verwerkingssnelheid [213, 214], verbale fluency [214] en geheugen [212, 214, 215]. Mogelijk kunnen hersenveranderingen die worden veroorzaakt door diabetes type 2 deze cognitieve stoornissen verklaren: diabetes type 2 wordt geassocieerd met een lager totaal hersenvolume [216], meer infarcten [217] en een groter volume witte hyperintensiteit [217, 218]. Sekseverschillen worden niet beschreven binnen dit thema.

Personen met diabetes type 2 hebben een 60% groter risico op de ontwikkeling van dementie vergeleken met personen zonder diabetes [219]. Een meta-analyse toont aan dat vrouwen een verhoogd risico hebben om vasculaire dementie te ontwikkelen, vergeleken met mannen: vrouwen met diabetes hadden een 120% groter risico op het ontwikkelen van vasculaire dementie vergeleken met een 70% groter risico bij mannen. Er zijn geen sekseverschillen gevonden in het risico op ontwikkeling van niet-vasculaire dementie [219]. Deze resultaten kunnen worden verklaard door de verhoogde algemene vasculaire risico's bij vrouwen met diabetes, wat tevens leidt tot hogere risico's bij vasculaire dementie.

8.1.4. Kanker

Diabetes is gekoppeld aan een verhoogd risico op verschillende soorten kanker, van de lever, pancreas, endometrium, colon en rectum, borst, blaas [220]. Een meta-analyse toont aan dat het risico op kanker geassocieerd met diabetes type 1 en 2 iets groter is voor vrouwen dan voor mannen [221]. Bovendien hebben vrouwen een verhoogde kans om kanker te ontwikkelen voordat ze de diagnose diabetes type 2 krijgen. Gebleken is dat vrouwen met diabetes type 2 een hogere incidentie van kanker hebben 5 jaar vóór de diagnose van diabetes in vergelijking met niet-diabetische vrouwen. Een dergelijk verschil werd niet gevonden bij mannen [222]. Over het algemeen is meer bewijs voor de relatie tussen diabetes type 2 en kanker dan voor diabetes type 1 [223].

8.1.5. Chronische nierziekte

Nierziekte en nierziekte in het eindstadium komen vaker voor bij diabetes type 1 en type 2 [224-226]. Een meta-analyse toont aan dat, hoewel er geen sekseverschillen zijn in het risico voor het ontwikkelen van een nierziekte, meer vrouwen met diabetes een nierziekte in het eindstadium ontwikkelen [226]. Een versnelde ziekteprogressie lijkt dus te kunnen worden waargenomen bij vrouwen, wat ertoe leidt dat meer vrouwen aan ernstige nierziekte lijden en dialyse of een niertransplantatie nodig hebben. Een recente studie toont aan dat er mogelijk sekseverschillen bestaan bij het ontwikkelen van nierziekten in niet-diabetische populaties. Genetisch bepaald nuchter insuline niveau werd hierbij geassocieerd met de ontwikkeling van nierziekten bij mannen, maar niet bij vrouwen [227]. Of dergelijke sekseverschillen bestaan bij diabetes is niet aangetoond.

8.1.6. Seksuele disfuncties

Seksuele disfuncties zijn een veel voorkomende complicatie van diabetes. Het meeste onderzoek is gericht op seksuele disfuncties bij mannen. De meest voorkomende seksuele disfunctie bij mannen met diabetes is een erectiestoornis. Deze stoornis is aanwezig bij 30-75% van de mannelijke patiënten met diabetes [228]; de frequentie van erectiestoornissen verschilt niet tussen type 1 en type 2 [229]. Erectiestoornissen ontwikkelen zich op een eerdere leeftijd bij patiënten met diabetes in vergelijking met gezonde controles: de frequentie van erectiestoornissen bij diabetespatiënten van 45-49 jaar is vergelijkbaar was met niet-diabetische mannen ouder dan 70 jaar [230]. De erectiestoornissen bij diabetes hebben meerdere oorzaken: metabool, neurologisch, vasculair en psychologisch. De fysiologische oorzaken lijken een primaire rol te spelen: zowel autonome neuropathie als endotheliale disfunctie zijn geïdentificeerd als potentiële fysiologische mechanismen. Hoge glucose leidt tot verhoogde geavanceerde glycatie-eindproducten, glycatie van elastische vezels en de ontwikkeling van macro- en microvasculaire complicaties die alle verdere pathogenetische paden induceren die verantwoordelijk zijn voor een verminderde erectiele functie [231]. Belangrijk is dat erectiestoornissen sterk geassocieerd zijn met risico op hart- en vaatziekten bij mannen met

diabetes. Daarom suggereert de literatuur dat patiënten met diabetes en erectiestoornissen extra moeten worden gecontroleerd op mogelijke cardiovasculaire problemen [228].

Van diabetes type 1 en type 2 is aangetoond dat ze het risico op seksuele disfuncties ook bij vrouwen verhogen [232-235]. De prevalentie van seksuele disfuncties onder vrouwen bij diabetes ligt tussen 25 en 50% [236]. De meest beschreven seksuele disfuncties zijn verminderd libido, problemen met vaginale afscheiding, pijn bij het vrijen en verlies van het vermogen om een orgasme te bereiken [232]. Van zowel diabetes type 1 als type 2 is herhaaldelijk aangetoond dat depressie de belangrijkste voorspeller is van seksuele stoornissen bij vrouwen [235, 236]. Bovendien is aangetoond dat oudere leeftijd, aanwezigheid van metabool syndroom en atherogene dyslipidemie alleen bij diabetes type 2 gecorreleerd zijn met vrouwelijke seksuele disfuncties.

8.1.7. Zenuwpijn

Diabetische neuropathie is een ernstige en veel voorkomende complicatie van type 1- en type 2-diabetes. Het is een soort zenuwbeschadiging die wordt veroorzaakt door langdurige hoge bloedsuikerspiegels. De literatuur over het voorkomen van sekseverschillen in het ontwikkelen van diabetische neuropathie is tegenstrijdig. Sommige studies wijzen op een hogere prevalentie van diabetische neuropathie bij mannen [237], andere studies bij vrouwen [238].

8.1.8. Mortaliteit

Volgens het 2016 Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) rapport behoorde diabetes type 2 tot de top tien van belangrijkste doodsoorzaken in 2012; het veroorzaakte 1,5 miljoen sterfgevallen wereldwijd [239]. Diabetes wordt geassocieerd met een bijna tweevoudig verhoogd risico op overlijden [240]. De literatuur beschrijft tevens sekseverschillen in verband met diabetessterfte. Vrouwen met diabetes hebben een hogere mortaliteit als gevolg van amputaties [241], dialyse en niertransplantaties vergeleken met mannen [242, 243]. Een internationaal onderzoek naar diabetes type 2-patiënten uit 193 landen concludeerde dat zowel mannen als vrouwen met diabetes type 2 een verhoogde kans op sterfte had waarbij vrouwen daarnaast een hoger sterftecijfer hadden per 100.000 personen [244]. BMI bleek de belangrijkste risicofactor te zijn voor diabetes type 2-gerelateerde mortaliteit. Lage fysieke activiteit werd ook sterk geassocieerd met sterftecijfers, gevolgd door voedingsrisico's en roken [245].

8.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

8.2.1. Algemeen

Vier van de zorgprofessionals geven aan niet bekend te zijn met specifieke sekseverschillen in de aard van complicaties bij diabetes (veelal worden hart- en vaatziekten hierbij als uitzondering genoemd). Een zorgprofessional vertelt dat als er verschillen in diabetescomplicaties zijn, deze veelal te vinden zijn in de redenen waarom complicaties ontstaan: een slechte zelfzorg. Hierbij

speelt psychopathologie mogelijk een rol. Aangegeven wordt dat mannen vaak diabetes onderschatten of ontkennen, terwijl bij vrouwen eerder een trauma of een eetstoornis ten grondslag ligt van slechte zelfzorg. Ter aanvulling geeft een andere zorgprofessional aan dat de beweegredenen tot het niet volgen van een behandeling of noncompliance mogelijk kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen: waar mannen mogelijk niet bewegen omdat ze geen tijd hebben wegens werk, kunnen vrouwen dit mogelijk doen vanwege drukte met zorg voor het huishouden en kinderen.

Doorgaans wordt verondersteld dat vrouwen vaker complicaties hebben en meer behandeling behoeven, maar het is niet duidelijk waar een dergelijk sekseverschil door ontstaat, aldus een van de zorgverleners.

8.2.2. Hart- en vaatziekten

Zorgprofessionals onderkennen dat symptomen en klachten bij hart- en vaatziekten kunnen verschillen tussen mannen en vrouwen, zoals bekend uit wetenschappelijke literatuur. Twee zorgprofessionals benadrukken tijdens het interview dat hart- en vaatziekten bij vrouwen minder goed worden herkend. Ze geven aan dat vrouwen daarnaast geneigd zijn te bagatelliseren (zo schrijven zij klachten vaak toe aan stress) en daarbij een atypische presentatie van klachten hebben. Dit wordt momenteel met name herkend door zorgprofessionals op basis van intuïtie en ervaring: concrete handvatten uit onderzoek ontbreken momenteel in de richtlijnen, net zoals archetypen voor klachtherkenning bij vrouwen.

Eén zorgprofessional geeft tot slot aan dat bij eenzelfde behandeling voor diabetes, vrouwen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Wanneer vrouwen met diabetes een hartinfarct krijgen, dan is deze ernstiger en is de prognose veelal slechter dan bij mannen.

8.2.3. Kanker

Eén zorgprofessional geeft te kennen dat wanneer patiënten met diabetes door blijven roken zij naast diabetes ernstige complicaties zoals kanker kunnen ontwikkelen. De zorgprofessional duidt aan dat dit met name bij oudere mannen vaak voorkomt.

8.2.4. Chronische nierziekten

Een van de zorgprofessionals duidt aan dat er meer mannen zijn met nierproblemen, hierbij wordt tevens aangeduid dat het niet zeker is of dit een genderspecifiek verschil is, of ontstaat doordat mannen gedurende de levensloop slechter ingesteld zijn wat diabetesbehandeling betreft. Voor vrouwen wordt de dosering van nier-medicatie vaker aangepast, vertelt één zorgprofessional. Doorgaans wordt dit gedaan omdat vrouwen fysiek kleiner zijn vergeleken met mannen.

8.2.5. Seksuele disfunctie

Twee van de zorgprofessionals geven te kennen dat als een van de ernstigere complicaties, mannen nog wel eens impotent kunnen zijn. Voor vrouwen geldt dat zij vaker last hebben van schimmelinfecties bij de genitaliën, aldus twee van de zorgprofessionals, zeker gezien dit een bijwerking is bij bepaalde diabetesmedicatie, bijvoorbeeld natrium-glucose-cotransporter 2 (SGLT2) remmers. Vermoedelijk ontstaat dit verschil in prevalentie van schimmelinfecties doordat vrouwen vaker te kampen hebben met blaasontstekingen.

Tevens wordt door twee zorgprofessionals aangeduid dat we weinig weten over seksuele problemen bij diabetes, zowel bij mannen als bij vrouwen. Benadrukt wordt dat hier standaard te weinig naar wordt gevraagd tijdens consulten. Eén zorgprofessional geeft aan dat praktijkondersteuners somatiek deze vragen vaak als lastig ervaren, en dat scholing voor het afnemen van een seksuele anamnese kan helpen. Door de zorgprofessionals worden enkele situaties geschetst die mogelijk tijdens consulten besproken moeten worden: bijvoorbeeld wat te doen wanneer men een hypo krijgt tijdens seks, of wat te doen met een insulinepomp (de keuze voor een insulinepomp wordt nogal eens afgeslagen wegens esthetische/seksuele beweegredenen, weet één van de zorgprofessionals te vertellen). Over het algemeen is er te weinig kennis over de impact van situaties, materialen en behandelingen op seksualiteit, en hoe dit behandelkeuzes beïnvloedt, aldus de zorgprofessionals.

8.2.6. Overige complicaties

Hoewel de aard van complicaties grotendeels gelijk is tussen mannen en vrouwen, kunnen sekse specifieke elementen in de prevalentie van diabetescomplicaties worden herkend. Vrouwen hebben doorgaans vaker en sneller last van infecties, aldus een zorgprofessional. Daarentegen zijn er meer mannen met neuropathie en diabetesvoet. Tevens kunnen naast diabetes longcomplicaties ontstaan wanneer mensen (en dan met name oudere mannen) blijven doorroken, geeft een van de zorgprofessionals aan. Bij deze complicaties, bijvoorbeeld COPD, wordt veelal prednison ingezet. Echter ontspoot diabetes en insulineregulatie bij lange kuren van prednison (> 10 dagen). Aanwezigheid van sekseverschillen in diabetische retinopathie wordt niet genoemd door zorgprofessionals.

Bij ouderen zijn veel patronen in comorbiditeit te herkennen, aldus één zorgprofessional. Meer oudere vrouwen dan mannen zijn veel te zwaar; zij hebben een zeer hoog BMI en hebben dan een maagverkleining nodig. Omdat deze vrouwen te zwaar zijn, breken zij tevens eerder hun botten bij minimale inspanningen (als voorbeeld wordt genoemd: wanneer zij uit bed stappen of uit een stoel opstaan).

8.2.7. Mortaliteit

Betreffende mortaliteit wordt door drie zorgprofessionals opgemerkt dat mannen mogelijk minder oud worden dan vrouwen. Een potentiële verklaring die hiervoor wordt gegeven is dat

vooral mannen niet goed zijn in de adherence voor de behandeling van diabetes (waarbij doorgaans geldt dat hoe jonger de mannen zijn, hoe groter deze problematiek). Doordat de behandeling minder goed wordt gevolgd ontwikkelen deze mannen mogelijk meer complicaties en is het risico op vroegtijdig overlijden ten gevolge van diabetes(complicaties) groter vergeleken met het risico van vrouwen.

8.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief

Betreffende de preventie, zorg en behandeling van diabetescomplicaties geven patiënten aan dat er potentieel sekseverschillen zijn in het ontstaan van complicaties. Vijf patiënten veronderstellen dat vrouwen over het algemeen meer punctueel zijn in vergelijking met mannen. Dit zou voor diabetesmanagement betekenen dat zij beter op diabetes letten en zich meer vasthouden aan 'het patroon' (bijv. goede eetgewoontes en regelmaat), waardoor zij later minder complicaties ontwikkelen. Mannen leven daarentegen mogelijk meer met een 'wildere leefstijl' waarin ze zich meer laten gaan, minder goed op diabetes letten, bijvoorbeeld meer alcohol drinken, en daardoor een groter risico lopen om later diabetescomplicaties te ontwikkelen, aldus vier patiënten. Twee personen voegen hieraan toe dat mannen de diabetes mogelijk meer en vaker negeren.

Betreffende de zorg voor en behandeling van diabetescomplicaties wordt door twee patiënten aangeduid dat veel mannen met erectieproblemen kampen als gevolg van diabetes. Hier zou tijdens consulten met zorgprofessionals meer aandacht aan moeten worden besteed; aangegeven wordt dat dit niet een heel bekend probleem is. Daarnaast duidt een persoon aan dat overige seksuele problemen die ontstaan ten gevolge van diabetes hoogstwaarschijnlijk zullen verschillen tussen mannen en vrouwen.

Voor de aard en prevalentie van overige diabetescomplicaties geeft één patiënt aan dat er mogelijk verschillen zouden kunnen zijn tussen mannen en vrouwen, maar dat dit niet heel duidelijk terug gezien wordt.

8.4. Conclusie

Sekseverschillen in complicaties van diabetes zijn veelvuldig beschreven. Niet iedere zorgprofessional lijkt hiervan op de hoogte, met uitzondering van het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij diabetes wat relatief bekend blijkt. Vrouwen lijken relatief kwetsbaarder voor hart- en vaatziekten. Ondanks het bestaan van mogelijke verklaringen, zijn er geen directe studies gedaan die de voorgestelde hypothesen bevestigen of verwerpen.

Aanbeveling: Het blijft onduidelijk waarom vrouwen meer complicaties van diabetes ervaren, met name in het kader van hart- en vaataandoeningen. Meer onderzoek is nodig om te bepalen welke factoren bij vrouwen een rol spelen in de ontwikkeling van deze complicaties.

Uit de interviews blijkt de atypische presentatie van symptomen van hartinfarcten een knelpunt voor zorgprofessionals. Zij veronderstellen dat binnen de zorg een leidraad nodig is, die houvast geeft bij het herkennen van deze atypische symptomen (bijvoorbeeld een beschrijving van archetypen voor klassieke en atypische presentatie), zodat zorgprofessionals niet enkel op intuïtie en ervaring af hoeven te gaan. De atypische presentatie van hartinfarct wordt niet door patiënten genoemd. Mogelijk is voorlichting hier wenselijk.

Aanbeveling: Het opnemen van het herkennen van atypische symptomen van hartfalen bij vrouwen in behandelprotocollen wordt als wenselijk beschouwd.

De wetenschappelijke literatuur geeft een duidelijk verband aan tussen cognitieve disfuncties en diabetes. Tevens komt een link tussen dementie en diabetes naar voren, waarbij vooral vrouwen met diabetes-type 2 een verhoogd risico lijken te hebben op vasculaire dementie. Deze aspecten worden nauwelijks door zorgprofessionals of patiënten genoemd. Dit geldt tevens voor de associatie tussen kanker en diabetes, en de associatie tussen nierziekten en diabetes, waarbij met name vrouwen ernstigere nieraandoeningen ontwikkelen. Deze thematiek lijkt minder bekend bij zorgprofessionals.

Aanbeveling: Zorgverleners moeten geïnformeerd worden over het feit dat vrouwen relatief meer ernstige complicaties ervaren vergeleken met mannen, zoals onder meer cognitieve disfuncties, kanker en nierziekten. Deze kennis zou in de behandeling en diagnostiek protocollen moeten worden opgenomen. Eventueel kan in de frequentie van controles gedifferentieerd worden op basis van sekse, waarbij vrouwen met een hoog risico op ernstige complicaties bijvoorbeeld vaker voor controle kunnen worden opgeroepen.

Vanuit de wetenschappelijke literatuur is veel evidentie voor verschillende seksuele complicaties bij diabetes bij zowel mannen als vrouwen. Patiënten geven aan dat dit nauwelijks genoemd wordt in behandelingen, ondanks dat dit voor hen een belangrijk bespreekpunt is. Zorgprofessionals lijken minder bekend met deze problematiek (of noemen dit wellicht niet zo snel); slechts twee zorgprofessionals brengen seksuele disfunctie naar voren als diabetescomplicatie. Er lijkt standaard te weinig naar te worden gevraagd tijdens consulten.

Aanbeveling: Duidelijke richtlijnen voor het bespreken van seksuele disfunctie als diabetescomplicatie zijn wenselijk, zowel voor mannen als vrouwen. Scholing van bijvoorbeeld praktijkondersteuners voor het afnemen van een seksuele anamnese wordt aanbevolen. Aangezien mannen met erectiestoornissen een verhoogd risico lijken te hebben op hart- en

vaatziekten, wordt vanuit de literatuur de aanbeveling gedaan om patiënten met diabetes en erectiestoornissen extra te controleren op mogelijke cardiovasculaire problemen.

Hoofdstuk 9. Thema 6: Ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes

In recente jaren heeft technologisch onderzoek zich gericht op het vinden van mogelijke oplossingsroutes voor patiënten met diabetes. Deze innovaties combineren doorgaans de meest recente ontwikkelingen op technologisch vlak met de wetenschappelijke kennis uit het veld van diabetesonderzoek. Dit hoofdstuk richt zich op het bespreken van de innovatieve oplossingsroutes en zorginnovaties die het meest besproken worden binnen de literatuur en als meest veelbelovend worden aangedragen door zorgprofessionals en patiënten. Een belangrijk onderscheid tussen de bevindingen uit literatuuronderzoek en die uit de interviews dient hier te worden gemaakt. De zorginnovaties die binnen de literatuur worden aangedragen bevinden zich in een later stadium van onderzoek: ze zijn veelal al getest op effectiviteit, maar nog niet geïmplementeerd in zorgprotocollen. De oplossingsroutes die zorgprofessionals aandragen bevinden zich veelal in een vroeger stadium, waarin wetenschappelijke toetsing van de effectiviteit als zorginnovatie voor diabetes momenteel of in de nabije toekomst plaatsvindt.

9.1. Literatuuronderzoek

9.1.1. Continue glucosemonitoring

Continue glucosemonitoring (CGM) wordt gedaan met een glucosemeter die is geïnstalleerd in een sensor die op de huid van een patiënt is bevestigd. Dit is een recente innovatie die is geïntegreerd in de diabeteszorg en het stelt patiënten met beide soorten diabetes in staat hun glucosespiegel continu te controleren. Gewoonlijk is een dergelijke sensor verbonden met een smartphone. Het belangrijkste voordeel van CGM is dat het patiënten in staat stelt hyperglykemie en hypoglykemie te voorkomen door hen in staat te stellen insuline-injecties aan te passen aan de huidige glucosewaarden. Onderzoek toonde aan dat CGM de tijd die patiënten doorbrengen in het doelglucosebereik [245] verhoogt, en er bestaat steeds meer bewijs dat het gebruik van CGM leidt tot verlaging van het HbA1c bij patiënten met diabetes type 1 [246, 247]. Met betrekking tot diabetes type 2 bestaat er ook bewijs dat het gebruik van CGM tot een significante afname van het HbA1c leidt [248, 249]. Bovendien was het gebruik van CGM gekoppeld aan de vermindering van de totale dagelijkse calorie-inname, het gewicht en het postprandiale glucosegehalte en een significante toename van de totale inspanningstijd per week bij patiënten met diabetes type 2 [248, 250].

Sekseverschillen zijn niet onderzocht in de context van CGM. CGM is wel onderzocht in het kader van het beheer van diabetes tijdens de zwangerschap. De resultaten van gerandomiseerde gecontroleerde studies over dit onderwerp verschillen. Twee onderzoeken toonden aan dat het gebruik van CGM leidde tot een significante HbA1c-reductie tijdens de zwangerschap [251, 252], terwijl een ander onderzoek deze resultaten niet bevestigde [253]. Eén studie toonde een reeks positieve effecten van het gebruik van CGM op de gezondheidsuitkomsten van

pasgeborenen: er waren significante verminderingen in de percentages van hoog geboortegewicht, opname bij de neonatale intensive care units en episodes van neonatale hypoglykemie [252].

9.1.2. Kunstmatige pancreas

Een insulinepomp is een medisch hulpmiddel dat wordt gebruikt om automatisch insuline aan patiënten toe te dienen (primair met diabetes type 1). De meest recente versie van de insulinepomp wordt een kunstmatige alvleesklier genoemd. Een kunstmatige alvleesklier bootst de werking van een alvleesklier na en scheidt insuline en glucagon af in de bloedbaan als reactie op de veranderende bloedglucosewaarden van het lichaam. In gesloten-circuit systemen is de insulinepomp aangesloten op een continue glucosemonitor en levert het insulinepompsysteem automatisch de juiste hoeveelheid hormonen die worden berekend op basis van de meetwaarden van de monitor.

Een recente meta-analyse toonde aan dat het gebruik van een kunstmatige alvleesklier leidt tot een aanzienlijke verbetering van de hoeveelheid tijd waarbinnen patiënten binnen de glykemische normen blijven en dat het een veilige en efficiënte manier is om patiënten met diabetes te behandelen [254]. Sekseverschillen zijn niet onderzocht in de context van dit thema.

9.1.3. E-health

E-health is een breed scala aan interventies die worden ingezet via digitale routes in tegenstelling tot face-to-face interventies. Deze interventies omvatten onder andere applicaties via websites, applicaties voor mobiele telefoons, sms-berichten, dvd's, interactieve spraakoproepen, telefoongesprekken via telehealth en video on-demand programmeren. E-health kan een alternatief zijn voor, of een aanvulling op, de behandeling van patiënten met zowel diabetes type 1 als type 2. E-health-interventies voor diabetes omvatten meestal een ondersteuning voor gezond gedrag (voor gewichtsverlies of het handhaven van een gezonde levensstijl), educatief materiaal en psychologische ondersteuning.

Type 1. E-health voor diabetes type 1 is onderzocht in verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies met vergelijkbare resultaten: er werden geen effecten van E-health-interventies op HbA1c-niveaus van patiënten gevonden, maar de frequentie van hypoglykemie nam niet toe en patiënten vertoonden hoge tevredenheid en naleving van de behandeling [255-257]. Mogelijke sekseverschillen zijn niet onderzocht in het kader van E-health-interventies.

Type 2. E-health voor diabetes type 2 toont veelbelovende resultaten. Verschillende grote gerandomiseerde gecontroleerde studies toonden aan dat E-health-programma's leiden tot verbeteringen in de controle van bloedglucose en een significante vermindering van HbA1c, positieve invloed op comorbiditeiten (arteriële hypertensie, gewicht, dyslipidemie) en een betere levenskwaliteit van de patiënt [258]. Het is echter belangrijk om te benadrukken dat de positieve resultaten van E-health werden gevonden in vergelijking met een controlegroep waar geen

interventie werd gegeven, en daarom moet E-health worden beschouwd als een aanvullende interventie. Een recente meta-analyse van de efficiëntie van het E-health-programma voor diabetes type 2-preventie toonde aan dat niet-begeleide E-health-interventies minder effectief zijn dan interventies met ondersteuning door een behandelaar op afstand en deze twee soorten E-health zijn weer minder effectief dan ondersteuning die door een behandelaar persoonlijk gegeven wordt [259]. Mogelijke sekseverschillen zijn niet onderzocht in het kader van E-health-interventies.

9.2. Interviews met stakeholders: zorgprofessionals

9.2.1. Automatisch oproepsysteem voor hoog-risicopatiënten, bijvoorbeeld voor vrouwen met zwangerschapsdiabetes

Binnen Nederland bestaat een grote groep mensen met prediabetes of niet-gediagnosticeerde diabetes type 2. Doorgaans krijgen zij pas een diagnose op het moment dat zij complicaties ontwikkelen of zich voor andere klachten bij de arts melden. Een deel van deze groep zou echter eerder gediagnosticeerd kunnen worden, wanneer zij in een automatisch oproepsysteem zouden komen te staan. Zij laten bijvoorbeeld kenmerken of factoren zien die het risico op de ontwikkeling van diabetes type 2 aanzienlijk verhogen, zoals bijvoorbeeld het optreden van zwangerschapsdiabetes. Omdat na de zwangerschap ook de diabetes voorbij is, staan zij niet in een oproepsysteem of zijn ze bekend binnen de programmatische ketenzorg. Inclusie in een dergelijk systeem zou een mogelijke oplossingsroute kunnen zijn tot het versnellen van de diagnosestelling en opname van de patiënt binnen de programmatische ketenzorg, aldus één van de zorgprofessionals.

9.2.2. Innovatieve strategieën tot personalisatie van de zorg

In de laatste jaren is een nieuw algemeen gespreksmodel ontwikkeld voor zorgverleners. Dit model biedt handvatten voor het richten van de gesprekken op de persoon, zodat de juiste aanknopingspunten voor vervolgstappen kunnen worden gevonden. Binnen dit gespreksmodel is sekse een belangrijke parameter als onderdeel van de persoon. Dit gespreksmodel is in het laatste halfjaar opgeleverd, aldus één van de zorgprofessionals, en momenteel worden er tools ontwikkeld op basis van het model (bijvoorbeeld voor de voorbereiding van gesprekken met patiënten, zingeving, enzovoorts).

9.2.3. Aanknopingspunten voor toekomstig onderzoek

Enkele zorgprofessionals twijfelen over een mogelijke eenzijdige focus van onderzoek naar sekseverschillen bij diabetes, daar deze aandoening vaak een individuele benadering vereist, waarin sekse reeds mee wordt genomen.

Over het algemeen geven zorgverleners aan dat er momenteel weinig rekening wordt gehouden met sekseverschillen binnen diabetesonderzoek. Eén zorgverlener geeft aan dat bij

preventieonderzoek groepen vaak opgesplitst worden in mannen en vrouwen, om zo mogelijke verschillen te kunnen ondervangen, echter heeft een dergelijke vergelijking vaak een lage power door kleine steekproeven. Onderzoek naar zelfmanagementprogramma's (bijv. voor preventie) houden enigszins rekening met sekseverschillen, maar hier zijn de doelen vaak gepersonaliseerd en worden verschillen daarom niet systematisch onderzocht. Drie zorgverleners onderkennen dat medicatie voor diabetes vanuit historisch perspectief altijd is getest op mannen of postmenopauzale vrouwen, omdat dit makkelijker is qua hormooninteracties. Er is echter weinig getest en dus weinig bekend over de effecten van medicijnen op vrouwen in de vruchtbare levensfase.

Voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek raden zorgprofessionals veelal aan om gedegen en systematisch onderzoek naar verschillen tussen mannen en vrouwen te doen. Met name de achterliggende biologische mechanismen van en biomarkers voor bijvoorbeeld typische en atypische presentaties van hartaandoeningen bij diabetes moeten worden onderzocht, aldus twee zorgprofessionals. Tevens moet meer onderzoek komen naar de interacties tussen en impact van (schommelingen in) geslachtshormonen op insulinerregulatie, aldus drie zorgprofessionals. Gedurende de menopauze verandert het lichaam in de vetverdeling, waardoor risicofactoren voor diabetes toenemen. Eén zorgprofessional noemt dat onderzocht zou moeten worden waarom dit risico verhoogd is.

Drie zorgprofessionals geven aan dat gestructureerd onderzoek naar leefstijl en gedragsmatige aspecten bij diabetes nodig is: bijvoorbeeld of en hoe verschillende leefstijladviezen voor mannen en vrouwen gegeven kunnen worden, of verschillende types behandeltechnieken en adviezen nodig zijn voor mannen en vrouwen, en of therapietrouw, acceptatie, diabetesbeleving en management mogelijk verschillen op basis van sekse. Eén zorgprofessional geeft aan dat er vanuit de benchmark kwaliteitsindicatoren voor de behandeling van diabetes bestaan (bijv. lipiden, bloeddruk, retinopathie, aantal controles). Niet duidelijk is of hier sekseverschillen in zijn. Daarnaast is onderzoek naar man-vrouw verschillen in bijwerkingen van medicatie en het ontstaan van complicaties wenselijk, aldus twee zorgprofessionals.

Tot slot duiden twee zorgprofessionals aan dat er naast sekse tevens meer aandacht moet komen voor diabetes en diabetesmanagement bij verschillende groepen, bijvoorbeeld etnische minderheden en ouderen.

9.3. Interviews met stakeholders: het patiëntperspectief

Betreffende potentiële zorginnovaties voor diabetes geeft één patiënt te kennen dat er verscheidene opties zijn: routes die focussen op genezing van diabetes, en routes die focussen op een verbetering van het managen en leefbaar maken van diabetes.

Door patiënten worden continue monitoring van bloedsuikerwaarden door de sensor en de kunstmatige alvleesklier als zeer veelbelovend aangeduid. Ook andere strategieën waarmee de hoeveelheid insuline die ingenomen kan worden verminderd, bijvoorbeeld door alternatieve medicatie zoals GLP-1 worden door patiënten genoemd. Een belangrijke limitatie bij het vinden van innovatieve oplossingsroutes is dat het onderzoek naar deze routes en het vinden van goede tools voor diabetesmanagement veelal vanuit de ‘community’ wordt aangedreven – er is weinig echt wetenschappelijk onderzoek naar nieuwe tools. Dit maakt dat wetenschappelijke publicaties ontbreken en de kennis niet bij de artsen terecht kan komen. Eén patiënt geeft bijvoorbeeld aan dat hij zijn arts moest informeren over de kunstmatige alvleesklier.

Wat betreft toekomstig wetenschappelijk onderzoek geven patiënten veelal aan dat er (naast de innovatieve oplossingsroutes) aandacht zou moeten worden besteed aan de impact van de menstruele cyclus en geslachtshormonen op diabetes. Overige onderzoeksonderwerpen die door patiënten als belangrijk worden bestempeld zijn: de impact van individuele verschillen op biologisch vlak op diabetes, de verbinding tussen stofwisseling en diabetes (in het bijzonder metabool syndroom), de gevolgen van (het vaak ervaren van) hypo’s op lange en korte termijn, de impact van diabetes op zwangerschap, en innovatieve strategieën om zo gezond mogelijk oud te worden met diabetes en de bloedsuikerwaarden zo goed mogelijk te managen.

9.4. Conclusie

Bij de ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes wordt niet of nauwelijks rekening gehouden met sekseverschillen. Het lijkt hier met name te schorten aan gedegen wetenschappelijke kennis om dergelijke vernieuwende oplossingsroutes specifiek op het thema sekse te ontwerpen. Waar de wetenschappelijke literatuur wel al rapporteert over mogelijke sekseverschillen bij zorginnovaties, dan worden deze niet of nauwelijks genoemd door zorgprofessionals. Wanneer zorginnovaties zoals E-health worden besproken, laten zorgprofessionals weten een toespitsing op het individu te prioriteren over algemene sekseverschillen. Patiënten geven bovendien aan dat zorgverleners niet altijd op de hoogte lijken zijn van het bestaan van dergelijke zorginnovaties. Bovendien worden sekseverschillen voor deze nieuwe behandelmethoden niet systematisch onderzocht in de literatuur.

De oplossingsroutes die zorgprofessionals aandragen bevinden zich veelal in een vroeger stadium, waarin wetenschappelijke toetsing van de effectiviteit van een zorginnovatie voor diabetes in de nabije toekomst plaatsvindt. Verschillende mogelijke onderzoeksthema’s voor sekseverschillen voor onder meer zorginnovaties bij diabetes worden aangehaald door de geïnterviewde zorgprofessionals en patiënten, waarbij hoogwaardig onderzoek moet worden uitgevoerd welke is gepowered om sekseverschillen te kunnen vinden in:

1. Preventie van diabetes (o.a. leefstijladviezen)
2. Behandeling van diabetes (o.a. bijwerkingen, therapietrouw en behandelbeleving)

3. Optimaliseren van diabetesmanagement door innovatieve strategieën en toespitsing op individuele behoeften (b.v. etniciteit)
4. Inzicht in biomarkers en biologische mechanismen die sekseverschillen bij diabetes kunnen verklaren, zoals onder andere de rol van de menstruele cyclus en geslachtshormonen en de interactie met diabetes gerelateerde mechanismen zoals insuline regulatie
5. Aandacht voor verschillende levensfasen, zoals zwangerschap, menopauze en veroudering

Enkele andere thema's die mogelijk relevant zijn voor sekseverschillen worden daarnaast ook genoemd: acceptatie van diabetes, gezond ouder worden en kwaliteitsindicatoren voor de zorg.

Aanbeveling: Meer onderzoek naar sekseverschillen voor zorginnovaties op het gebied van de diagnostiek, behandeling en zelfmanagement van diabetes type 1 en type 2 is wenselijk.

Hoofdstuk 10. Bevindingen uit de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen

Binnen dit hoofdstuk worden de voorlopige bevindingen uit de wetenschappelijke studie naar de invloed van onbewuste vooroordelen over gezond gedrag en communicatievaardigheden van mannen en vrouwen op behandelbeslissingen bij diabetes mellitus type 2 besproken. Een uitgebreide toelichting op de methoden is in hoofdstuk 2 beschreven. In het kort hebben participanten enkele vignetten beoordeeld, waarin een casus beschreven stond van een fictieve patiënt (mannelijk of vrouwelijk). Tevens hebben zij impliciete associatie taken gedaan, waarbij zij woorden op target (mannen- of vrouwenaam) en categorie moesten sorteren. De categorieën waren gezond – ongezond (gezond gedrag), en expressief – stoïcijns (communicatie).

10.1. Participanten

In totaal hebben 58 participanten deelgenomen, waarvan $n=16$ (27.6%) huisartsen primair werkzaam zijn binnen de eerstelijnszorg, $n=1$ (1.7%) huisarts in een academisch ziekenhuis is, en $n=41$ (70.7%) aios huisartsgeneeskunde zijn. Voor een overzicht van de gegevens van de steekproef, zie tabel 10.1. Mannelijke en vrouwelijke participanten verschilden niet in jaren ervaring met diabetes; $F(1,57)=1.12$, $p = .29$.

Variabele	% (n) of M±SD	Range
Geslacht		
<i>Man</i>	32.8 (19)	
<i>Vrouw</i>	67.2 (39)	
Leeftijd	36.2 ± 11.9	24 – 62
Aantal jaren werkend	7.6 ± 10.23	0 – 32
Beroep		
<i>Huisarts eerstelijnszorg</i>	27.6 (16)	
<i>Huisarts academisch ziekenhuis</i>	1.7 (1)	
<i>Aios huisartsgeneeskunde</i>	70.7 (41)	
Aantal jaren ervaring met diabetes (cat)		
<i>< 1 jaar</i>	15.5 (9)	
<i>1 – 5 jaar</i>	50.0 (29)	
<i>5 – 10 jaar</i>	1.7 (1)	
<i>> 10 jaar</i>	20.7 (12)	

Tabel 10.1. Beschrijving demografische gegevens steekproef

10.2. Beoordelingen vignetten

Participanten werden random ingedeeld om een casus over een fictieve mannelijke patiënt ($n=29$) of vrouwelijke patiënt ($n=29$) te beoordelen.

10.2.1. Vignet deel 1: diagnosestelling

In het eerste deel van de vignet werden participanten gevraagd om aan de hand van een korte casusbeschrijving een diagnose te stellen. Verscheidene diagnoses (o.a., diabetes mellitus type 2, burn-out, anemie) werden gegeven en participanten moesten aangeven hoe groot zij de kans achtten dat deze diagnose correct was. In tabel 10.2. is een overzicht van gemiddelden voor deze variabelen gegeven.

Participanten schatten de kans op de diagnose diabetes mellitus type 2 gelijk, ongeacht of de fictieve patiënt mannelijk ($M = 55.69$, $SD = 28.26$) of vrouwelijk ($M = 45.10$, $SD = 22.44$) was; $F(1,56) = 2.50$, $p = .12$, $\eta^2_{\text{partial}} = .043$.

Variabele	Hele steekproef (n=58)	Mannelijke vignet (n=29)	Vrouwelijke vignet (n=29)	ANOVA p-waarde
Geschatte kans op diagnose (in %):				
... burn-out	54.33 ± 23.08	54.59 ± 23.28	54.07 ± 23.28	.93
... tekort aan vitamine B12	15.69 ± 15.02	13.69 ± 12.34	17.69 ± 17.28	.32
... anemie	18.21 ± 14.15	13.24 ± 10.18	23.17 ± 15.90	.006
... diabetes mellitus type 2	50.40 ± 25.85	55.69 ± 28.26	45.10 ± 22.44	.12

Tabel 10.2. Beoordelingen van vignet deel 1: diagnosestelling bij klachten van vermoeidheid, concentratieproblemen, honger, dorst en aankomen.

10.2.2. Vignet deel 2: diagnosestelling aan de hand van bloedwaarden

Participanten werd in het tweede deel van het vignet gevraagd om de kans op de diagnose diabetes mellitus type 2 te geven aan de hand van labonderzoek (bloedwaarden HbA1c = 48 mmol/mol). Over de hele steekproef heen werd de kans dat de diagnose diabetes mellitus type 2 met deze bloedwaarden correct was geschat op $M = 49.28$ ($SD = 28.74$) procent. Gemiddeld werd de kans op een correcte diagnose van diabetes bij het vignet met een mannelijke patiënt ($M = 56.52$, $SD = 28.26$) marginaal hoger ingeschat dan bij een vrouwelijke patiënt ($M = 42.03$, $SD = 27.82$; zie ook tabel 10.3); $F(1,56) = 3.87$, $p = .054$, $\eta^2_{\text{partial}} = .065$.

Variabele	Hele steekproef (n=58)	Mannelijke vignet (n=29)	Vrouwelijke vignet (n=29)	ANOVA p-waarde
Geschatte kans op diabetes type 2	49.28 ± 28.74	56.52 ± 28.26	42.03 ± 27.82	.054
Zekerheid over diagnose	32.84 ± 33.58	60.34 ± 26.88	53.45 ± 24.97	.32

Tabel 10.3. Beoordelingen van vignet deel 2: diagnosestelling en zekerheid over diagnose bij bloedwaarden HbA1c = 48 mmol/mol.

10.2.3. Vignet deel 3: behandelconsult

In het derde deel van de vignetten werd beschreven dat de patiënt 10 jaar na diagnosestelling voor een consult langs komt, omdat bloedsuikerwaarden niet goed zijn en complicaties zich ontwikkelen. Participanten werd gevraagd om aan te geven welke stappen zij zouden nemen in de behandeling, en welke behandeladviezen zij zouden geven aan de fictieve patiënt (in welke volgorde). Participanten beoordeelden motiverende gespreksvoering als de eerste juiste stap ($M = 1.54$, $SD = 1.04$) bij de beschreven casus. Hierop volgden adviezen om het dieet aan te passen ($M = 2.25$, $SD = 0.77$), advies om actief te gaan sporten ($M = 3.02$, $SD = 0.80$), advies om orale dosis medicatie op te hogen ($M = 3.66$, $SD = 1.13$) en tot slot, advies om over te gaan op het gebruiken van insuline ($M = 4.54$, $SD = 0.99$). Gemiddeld gezien werden voor zowel de casus met mannelijke patiënt als die met de vrouwelijke patiënt dezelfde stappen ondernomen (geen sekseverschillen – alle $p > .094$).

Participanten beoordeelden vervolgens de kans dat patiënten de adviezen op zouden volgen. In tabel 10.4. wordt een overzicht gegeven. De geschatte kans dat adviezen werden opgevolgd verschilde niet tussen casussen waarin een mannelijke of vrouwelijke patiënt beschreven stond (alle $p \geq .36$). De geschatte kans op het opvolgen van een advies om actief te beginnen met sporten wordt marginaal hoger ingeschat voor mannen ($M = 31.97$, $SD = 16.89$) dan vrouwen ($M = 24.22$, $SD = 16.19$); $F(1,54) = 3.06$, $p = .086$, $\eta^2_{\text{partial}} = .054$.

Variabele	Hele steekproef (n=58)	Mannelijke vignet (n=29)	Vrouwelijke vignet (n=29)	ANOVA p-waarde
Geschatte kans op opvolgen advies:				
...aanpassen dieet	37.89 ± 17.49	40.00 ± 18.41	35.63 ± 16.48	.36
...actief beginnen met sporten	28.23 ± 16.86	31.97 ± 16.89	24.22 ± 16.19	.086
...verhogen van dosis orale therapie	71.63 ± 20.99	71.41 ± 22.40	71.85 ± 19.79	.94
...beginnen met insuline therapie	24.04 ± 18.29	23.41 ± 18.95	24.70 ± 17.90	.80

Tabel 10.4. Beoordelingen van vignet deel 3: kans op opvolgen van de door huisarts gegeven adviezen.

10.3. Onbewuste vooroordelen over mannen en vrouwen

Er was geen significante bias (onbewust vooroordeel) aanwezig over gezond gedrag ($M = -0.04$, $SD = 0.47$; $t(50) = -0.58$, $p = .57$) of communicatievaardigheden ($M = -0.01$, $SD = 0.48$; $t(50) = -0.18$, $p = .86$) bij mannen of vrouwen (zie ook tabel 10.5.). Ondanks dat er geen significante bias werd gevonden bleek de bias voor meer gezond gedrag bij vrouwen te correleren met minder voorkeur voor motiverende gespreksvoering ($r = .52$, $p < .001$) maar deze bevinding moet voorzichtig worden geïnterpreteerd mede vanwege de kleine steekproef.

10.4. Expliciete (conservatieve) genderrollen

Over het algemeen werden geen expliciete genderrollen gevonden – participanten gaven aan een gelijke verdeling van taken tussen mannen en vrouwen als belangrijk te ervaren (zie tabel 10.5.). Mannelijke en vrouwelijke huisartsen verschilden niet significant in vooroordelen over gezond gedrag of communicatievaardigheden van mannen en vrouwen (alle $p > .23$).

Tabel 10.5. *Impliciete bias en expliciete genderrollen in de steekproef.*

Variabele	n	M±SD	Range
<i>Impliciete bias^A</i>			
Gezond gedrag	51	-0.04±0.47	-0.92 – 0.93
Communicatievaardigheden	33	0.01±0.48	-0.95 – 0.81
<i>Expliciete genderrollen^B</i>			
Mannen en vrouwen moeten evenveel...			
... doen in het huishouden	51	1.61±0.90	1.00 – 5.00
... voor de kinderen zorgen	51	1.67±0.95	1.00 – 5.00
... buitenshuis werken	49	2.06±1.11	1.00 – 5.00

Notitie. ^A 0 = afwezigheid van bias; ^B 1 = helemaal mee eens; 5 = helemaal mee oneens

10.5. De invloed van het geslacht van de huisarts op de beoordelingen van vignetten en onbewuste vooroordelen

De invloed van sekse van de huisartsen op de behandelkeuzes bij mannelijke en vrouwelijke patiënten werd getoetst door middel van 2x2 analyse van variantie (ANOVA). De resultaten worden hieronder beschreven.

10.5.1. Beoordelingen vignetten

10.5.1.1. Vignet deel 1: diagnosestelling

Een hoofdeffect van sekse van de huisarts op diagnosestelling voor diabetes mellitus type 2 werd gevonden. De kans op deze diagnose werd hoger ingeschat door vrouwelijke huisartsen ($M = 55.26$, $SD = 22.31$) vergeleken met mannelijke huisartsen ($M = 40.42$, $SD = 30.15$); $p = .022$. Hierbij werden geen interacties tussen sekse van de beschreven fictieve patiënt en sekse van huisarts gevonden ($p = .34$). Voor de overige diagnoses werden geen hoofd- of interactie effecten van sekse van de huisarts gevonden (alle $p > .084$).

10.5.1.2. Vignet deel 2: diagnosestelling aan de hand van bloedwaarden

Sekse van de huisarts beïnvloedde de beoordeling van de kans op de correcte diagnose diabetes mellitus type 2 gegeven $HbA1c = 48$ mmol/mol niet significant. Eveneens verschilde de

zekerheid over de correctheid van de diagnose niet tussen mannelijke en vrouwelijke huisartsen (zowel hoofd- als interactie effecten van $\text{seks}_{\text{huisarts}}$: alle $p > .39$).

10.5.1.3. Vignet deel 3: behandelconsult

Er werden geen hoofdeffecten of interactie effecten gevonden voor sekse van de huisarts en sekse beschreven in het vignet bij het prioriteren van behandelopties en -adviezen (alle $p > .10$). Sekse van de huisarts had geen invloed op de inschatting van de mate waarin een patiënt (ongeacht beschreven geslacht) adviezen op zou volgen (alle $p > .11$). De kans op het opvolgen van advies voor sporten werd hoger geschat bij een mannelijke patiënt ($M = 31.97$, $SD = 16.89$) dan bij een vrouwelijke patiënt ($M = 24.22$, $SD = 16.19$); $p = .045$. Hierbij werd echter geen significante interactie ($p = .47$) of hoofdeffect van $\text{seks}_{\text{huisarts}}$ ($p = .24$) gevonden.

10.6. Voorlopige conclusie

De eerste verkenning van de resultaten van deze wetenschappelijke studie naar de invloed van onbewuste vooroordelen over sekse, gezond gedrag en communicatie op behandelbeslissingen van huisartsen en aios laat zien dat er over het algemeen geen duidelijke verschillen gevonden worden in behandelbeslissingen bij mannelijke of vrouwelijke patiënten. Wel lijken huisartsen eerder een diagnose diabetes mellitus te stellen bij mannen (dat wil zeggen, bij lagere bloedsuikerwaarden). Vooralsnog zijn geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van onbewuste vooroordelen gevonden. Tot slot werden enkele verschillen gevonden tussen mannelijke en vrouwelijke huisartsen. Vrouwelijke huisartsen schatten de kans op een diagnose diabetes mellitus type 2 hoger in bij de in het vignet beschreven klachten.

Enkele beperkingen van dit onderzoek moeten worden besproken. De huidige dataset (waarop de analyses zijn gedraaid) bestond uit 58 participanten. Dit maakt dat de getrokken conclusies preliminair zijn – mogelijk hadden de analyses niet voldoende power, in het bijzonder de analyses voor impliciete vooroordelen. Mogelijke (kleine) verschillen zouden hierdoor niet gevonden kunnen zijn. Vooralsnog lijkt sekse een minimale rol te spelen bij behandelbeslissingen, gebaseerd op deze preliminaire verkenning van de resultaten. Analyses van grotere datasets moeten verduidelijken wat de rol van onbewuste vooroordelen bij deze beslissingen zou kunnen zijn. Op basis van de binnen dit rapport opgenomen steekproef lijken er in beperkte mate verschillen te bestaan tussen mannelijke en vrouwelijke huisartsen, bijvoorbeeld in de kans dat een diagnose diabetes wordt gesteld. Hier zou mogelijk meer aandacht naar uit kunnen gaan binnen de opleiding van huisartsen ten aanzien van de diabeteszorg.

Hoofdstuk 11. Aanknopingspunten voor onderzoek en de klinische praktijk

Aanknopingspunten voor onderzoek

Binnen de kennisverkenning worden enkele aanbevelingen voor verder wetenschappelijk onderzoek gedaan in het kader van sekse- en genderverschillen bij diabetes. Een van de meest prangende vragen betreft preventiebeleid. Meer inzicht is nodig in hoe bijvoorbeeld lage SES groepen of mensen met prediabetes of niet-gediagnosticeerde diabetes bereikt kunnen worden. Meer onderzoek is tevens gewenst naar sekseverschillen rondom etniciteit en (traditionele) rolpatronen en de impact hiervan op diabetes.

Er is weinig bekend over verschillen in de impact van sekse op de farmacologische behandeling en de effecten van geneesmiddelen. Tevens laat onderzoek weinig sekseverschillen zien in effecten van zelfmanagement, maar wordt dit door zorgprofessionals en patiënten als belangrijk thema genoemd. Voor deze thema's (farmacologische behandeling en zelfmanagement) is meer onderzoek nodig, dat primair gericht is op sekseverschillen met voldoende grote steekproeven. Bij onderzoek naar zelfmanagement is het tevens wenselijk dat patiënten meedenken over de onderzoeksdesigns.

Met betrekking tot de interactie tussen geslachtshormonen (bijv. door de menstruele cyclus) en diabetes is een belangrijke vraag welke mechanismen aan deze interactie ten grondslag liggen. Tevens kan onderzocht worden of concrete aanbevelingen en voorlichting over sekse en diabetes binnen specifieke levensfasen (bijvoorbeeld puberteit, en de overgang) wenselijk zijn. Studies naar strategieën voor diabetesmanagement tijdens de overgang zijn bijzonder wenselijk. Tevens is onderzoek naar strategieën wenselijk om zwangere vrouwen met diabetes binnen kwetsbare groepen te bereiken, die onvoldoende in het Nederlandse zorgsysteem ingebed zijn.

Betreffende de gevolgen van diabetes op psychosociaal gebied en kwaliteit van leven zijn belangrijke thema's onder andere psychosociale stress, stigmatisatie, angst voor hypoglykemie en tevredenheid met de diabeteszorg. Echter is hier weinig wetenschappelijke literatuur over te vinden en er is niets bekend over de mogelijke sekseverschillen bij deze thema's. Meer studies op dit vlak zijn wenselijk. Voor medische complicaties is meer onderzoek naar verklaringen voor vastgestelde sekseverschillen bij hart- en vaatziekten noodzakelijk.

Zorginnovaties op het gebied van diagnostiek en behandelingen voor diabetes zijn nog niet of nauwelijks in het kader van sekse onderzocht en verdienen meer aandacht in onderzoek.

Aanknopingspunten voor beleid binnen de klinische praktijk

Voor risicofactoren op diabetes is er voorlopig bewijs dat er sekseverschillen zijn, bijvoorbeeld voor gewicht en/of vetverdeling, maar ook ten aanzien van levensfasen, SES, stress, depressie en roken. De richting van deze risico's is niet eenduidig en vaak afhankelijk van de specifieke risicofactor: vaak betreft het een groter risico voor vrouwen, maar soms voor mannen. Zorgverleners geven echter aan dat deze bevindingen geen wezenlijke rol spelen in de klinische praktijk. Implementatie van de sekseverschillen ten aanzien van deze risicofactoren in behandelprotocollen is dan ook gewenst.

Over de mogelijke invloed van wisselingen in geslachtshormoonspiegels tijdens de overgang op diabetesmanagement is aanvullend onderzoek gewenst. Ook is het aan te bevelen deze groep extra te ondersteunen en tijdens consulten extra aandacht te besteden aan deze thematiek.

Betreffende de gevolgen van diabetes op kwaliteit van leven en psychosociale stress wordt vooral een diabetes burn-out als een zorgwekkende consequentie genoemd, die met name bij vrouwen een rol speelt. Hier zou aandacht voor moeten zijn in de nazorg en ondersteuning bij diabetes. Opname van dit thema in behandelprotocollen is daarom wenselijk.

Op het gebied van medische complicaties bij diabetes wordt het ontwikkelen van richtlijnen en een leidraad voor de herkenning van de atypische presentatie van hartinfarcten bij vrouwen als noodzakelijk bestempeld. Patiënten lijken zich minder bewust van de mogelijkheid van atypisch presenteren van hartinfarcten bij vrouwen. Tevens lijkt de link tussen vasculaire cognitieve disfuncties bij vrouwen en diabetes, die in de literatuur zeer duidelijk beschreven wordt, niet te leven onder zorgprofessionals of patiënten. Meer systematische voorlichting over deze thema's lijkt wenselijk.

De ontwikkeling van richtlijnen ter bespreking van seksuele disfunctie als diabetescomplicatie tijdens consulten wordt ten slotte vanuit patiënten als wenselijk genoemd.

Hoofdstuk 12. Beknopt overzicht conclusies en aanbevelingen

Het is nog grotendeels onduidelijk welke rol sekseverschillen spelen in de risicofactoren, preventie, symptomen, gevolgen en behandeling van patiënten met verschillende types diabetes, waaronder diabetes mellitus type 1 en type 2 (maar ook LADA, MODY en zwangerschapsdiabetes). Het doel van deze kennisverkenning was om deze thematiek nader in kaart te brengen.

Epidemiologie

Diabetes is een aandoening waarvan de prevalentie naar verwachting snel zal stijgen in de komende jaren. Bij de prevalentie van diabetes worden enkele sekseverschillen onderscheiden. Zo zijn er over het algemeen meer mannen dan vrouwen met diabetes. Specifieke epidemiologische voorspellers voor diabetes zijn SES en etniciteit. Onderzoek naar hoe man-vrouw verschillen binnen lage SES groepen en in niet-gediagnosticeerde diabetes patiënten beter in kaart kunnen worden gebracht, en hoe deze groepen beter bereikt kunnen worden, is wenselijk. Binnen het preventiebeleid is meer aandacht nodig voor de rol van etniciteit en (culturele) genderrollen, bijvoorbeeld hoe leefstijlcampagnes optimaal kunnen aansluiten bij deze doelgroepen.

Thema 1: Risicofactoren van diabetes

Er bestaan sekseverschillen in zowel fysieke als psychosociale en leefstijl-gerelateerde risicofactoren voor diabetes, waaronder vetverdeling, gewicht, psychosociale stress, depressie en leefstijl. Het belang van sekseverschillen in deze risicofactoren wordt onderkend, echter spelen deze sekseverschillen op dit moment geen wezenlijke rol in de klinische praktijk. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat zorgprofessionals volgens protocollen handelen (waar sekseverschillen geen onderdeel van uitmaken) en leefstijladviezen op individueel niveau afstemmen. Het opnemen van sekseverschillen op het gebied van fysiologie en leefstijl in preventieve strategieën en behandelprotocollen is belangrijk bij de implementatie van de huidige kennis over deze risicofactoren.

Thema 2: Preventie en behandeling van diabetes

Bij de behandeling van diabetes is sekse een van de factoren die bepalend kunnen zijn in het individuele behandelbeleid. Bovendien zouden genderrolpatronen bij verschillende groeperingen moeten worden meegenomen in behandeladviezen: etniciteit en cultureel gevormde rolpatronen kunnen mogelijk belemmerende factoren zijn in het naleven van leefstijladviezen. Meer onderzoek op dit thema is gewenst.

Hoewel de literatuur aangeeft dat de effecten van zelfmanagement niet wezenlijk verschillen tussen de seksen, wordt dit door zowel zorgprofessionals als patiënten genoemd als punt waar sekseverschillen een belangrijke rol zouden kunnen spelen. Meer onderzoek naar

sekseverschillen bij zelfmanagement is daarom nodig. Patiënten zouden hierbij bij voorkeur moeten worden betrokken bij het opstellen van onderzoeksdesigns, om optimaal gebruik te maken van gebruikerservaringen in de dagelijkse praktijk, met hierbij aandacht voor sekse- en genderverschillen.

Wetenschappelijk onderzoek wijst uit dat de effecten van geneesmiddelen bij diabetes kunnen verschillen tussen de seksen. Zo laten studies zien dat vrouwen meer symptomatische hypoglykemische momenten ervaren in reactie op insuline en dat mannen over het algemeen meer succesvol zijn in het behalen van de HbA1c-doelen binnen de behandeling. Meer methodologisch onderzoek van hoge kwaliteit is nodig naar de rol van sekse en geslachtshormonen in farmacologische behandelingen en bijwerkingen van deze behandelingen.

Thema 3: Puberteit, zwangerschap, menstruele cyclus en overgang

In de puberteit worden belangrijke sekseverschillen in diabetes gesignaleerd. Percentueel ontwikkelen meer jongens dan meisjes diabetes type 1 in deze levensfase. Echter hebben met name meisjes een verhoogd risico op microvasculaire complicaties, en is glykemische controle voor hen lastiger te bereiken. Bovendien hebben adolescenten meisjes vaker dan jongens last van depressie en andere psychische problemen. Daar de puberteit een van de vroegste perioden is waarin sekseverschillen te zien zijn (die bovendien de basis kunnen leggen voor sekseverschillen op latere leeftijd), is meer onderzoek binnen deze groep noodzakelijk.

Geslachtshormonen spelen een belangrijke rol in diabetes(complicaties). Zo zijn onregelmatigheden in hormonale niveaus geassocieerd met een verhoogd risico op ontwikkeling van diabetes type 2. Gestreefd zou moeten worden naar wetenschappelijk onderbouwde behandelrichtlijnen t.a.v. de rol van geslachtshormonen tijdens de menstruele cyclus en de overgang in de behandeling van diabetes. Daarnaast is meer onderzoek naar de onderliggende mechanismen van de rol van geslachtshormonen in diabetes(complicaties) aan te bevelen.

De zorg voor zwangere vrouwen met diabetes staat op hoog niveau; er worden in dit kader geen wezenlijke verbeterpunten aangedragen. De ontwikkeling en evaluatie van effectieve leefstijlprogramma's in deze groep behoeft echter wel aandacht. Zorgprofessionals duiden aan dat mogelijk niet alle zwangere vrouwen ingebed zijn in het Nederlandse zorgsysteem door onder meer culturele segregatie, verschillen in SES en door laaggeletterdheid. Strategieën om deze groepen optimaal te kunnen bereiken moeten worden ontwikkeld.

De bestaande literatuur over diabetes en de menopauze focust zich primair op de menopauze als risicofactor voor de ontwikkeling van diabetes. Door zorgprofessionals en patiënten wordt echter vooral diabetesmanagement tijdens de overgang aangemerkt als aandachtspunt, onder meer wegens moeizame handhaving van bloedsuikerwaarden door hormoonwisselingen. Wetenschappelijke literatuur op dit thema ontbreekt en moet daarom worden gestimuleerd.

Vooralsnog geldt als aanbeveling dat zorgprofessionals deze groep extra zouden moeten ondersteunen. Meer aandacht voor dit thema tijdens consulten is wenselijk.

Thema 4: Psychosociale gevolgen van diabetes

Diabetes verslechtert de kwaliteit van leven en wordt als belastend ervaren, voor vrouwen meer dan voor mannen. Psychosociale stress en diabetes burn-out blijken belangrijke consequenties van diabetes bij vrouwen. De bestaande kennis over sekseverschillen ten aanzien van de kwaliteit van leven bij diabetes zou geïmplementeerd moeten worden in de behandelprotocollen, bijvoorbeeld dat diabetes een grotere invloed heeft op het welzijn van vrouwen dan dat van mannen.

Vanuit de klinische praktijk en het patiëntperspectief worden stigmatisatie en angst voor hypoglykemie als belangrijke thema's aangedragen, die onderbelicht blijven in de literatuur. Tevredenheid ten aanzien van diabeteszorg blijkt lager bij vrouwen vergeleken met mannen. De thematiek t.a.v. stigmatisatie, angst voor hypoglykemie en tevredenheid met de diabeteszorg moet beter in kaart worden gebracht door middel van aanvullend onderzoek, waarbij sekseverschillen meegenomen dienen te worden.

Thema 5: Preventie en behandeling van complicaties bij diabetes

Sekseverschillen in complicaties van diabetes blijven relatief onderbelicht, met uitzondering van het verhoogde risico op hart- en vaatziekten bij vrouwen met diabetes. Ondanks het bestaan van mogelijke verklaringen voor sekseverschillen in hart- en vaatcomplicaties bij diabetes zijn er geen directe studies gedaan die de voorgestelde hypothesen bevestigen of verwerpen. Meer onderzoek is nodig om te bepalen welke factoren bij vrouwen met diabetes een rol spelen in de ontwikkeling van deze complicaties. Tevens blijkt dat de atypische presentatie van symptomen van hartinfarcten een knelpunt is voor zorgprofessionals, die hierbij veelal op ervaring en intuïtie af moeten gaan. Het opnemen van het herkennen van atypische symptomen van hartfalen bij vrouwen met diabetes in behandelprotocollen wordt als wenselijk beschouwd.

Naast de sekseverschillen bij hart- en vaatziekten en diabetes worden in de literatuur sekseverschillen bij andere diabetescomplicaties genoemd. Het is sterk aan te bevelen om zorgverleners structureel te informeren over het feit dat vrouwen relatief meer ernstige complicaties ontwikkelen vergeleken met mannen, zoals onder meer cognitieve disfuncties, kanker en nierziekten. Deze kennis zou in behandel- en diagnostiekprotocollen moeten worden opgenomen. Duidelijke richtlijnen voor het bespreken van seksuele disfunctie als diabetescomplicatie zijn tevens wenselijk, zowel voor mannen als vrouwen. Aangezien mannen met erectiestoornissen een verhoogd risico lijken te hebben op hart- en vaatziekten, wordt vanuit de literatuur de aanbeveling gedaan om patiënten met diabetes en erectiestoornissen extra te controleren op mogelijke cardiovasculaire problemen.

Thema 6: Ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes

Bij de ontwikkeling van zorginnovaties voor diabetes wordt niet of nauwelijks rekening gehouden met sekseverschillen. Het lijkt hier met name te schorten aan gedegen wetenschappelijke kennis om dergelijke vernieuwende routes specifiek op het thema sekse te ontwerpen. Zorgprofessionals lijken weinig op de hoogte te zijn van het bestaan van veel zorginnovaties. Meer systematisch onderzoek naar sekseverschillen bij zorginnovaties op het gebied van de diagnostiek, behandeling en zelfmanagement van diabetes type 1 en type 2 is wenselijk.

Dankwoord en verantwoording

Dit rapport is tot stand gekomen met ondersteuning van het Diabetes Fonds en ZonMw. Wij willen alle personen die hebben meegewerkt aan de totstandkoming van dit rapport hartelijk bedanken, waaronder uiteraard ook de patiënten en zorgprofessionals die mee hebben gewerkt aan de interviews. In het bijzonder willen we bovendien Hedwig Vos, Rimke Vos en Henriët van Middendorp bedanken voor hun waardevolle intellectuele bijdragen. Tevens zijn wij Frieda van der Jagt bijzonder erkentelijk voor haar ondersteuning vanuit het Diabetes Fonds.

Referenties

1. Gastel, W. van, Gender en preventie: een eerste inventarisatie. *ZonMw*, april 2018.
2. Hummel, L. & Bekker, M., Diabetes en gender: een inventariserende studie. *Universiteit van Tilburg in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, directie Publieke Gezondheid*. Februari 2007.
3. Zestcott, C.A., et al., *Examining the presence, consequences, and reduction of implicit bias in health care: a narrative review*. *Group Processes & Intergroup Relations*, 2016. **19**(4): p. 528-542.
4. FitzGerald, C., & Hurst, S., *Implicit bias in healthcare professionals: a systematic review*. *BMC Medical Ethics*, 2017. **18**(1): p. 19.
5. Arber, S., et al., *Influence of patient characteristics on doctors' questioning and lifestyle advice for coronary heart disease: a UK/US video experiment*. *British Journal of General Practice*, 2004. **54**(506): p. 673-678.
6. Arber, S., et al., *Patient characteristics and inequalities in doctors' diagnostic and management strategies relating to CHD: a video-simulation experiment*. *Social Science & Medicine*, 2006. **62**(1): p. 103-115.
7. Lutfey, K.E., et al., *Diagnostic certainty as a source of medical practice variation in coronary heart disease: results from a cross-national experiment of clinical decision making*. *Medical Decision Making*, 2009. **29**(5): p. 606-618.
8. Lutfey, K.E., et al., *Physician cognitive processing as a source of diagnostic and treatment disparities in coronary heart disease: results of a factorial priming experiment*. *Journal of Health and Social Behavior*, 2010. **51**(1): p. 16-29.
9. Daugherty, S.L., et al., *Implicit gender bias and the use of cardiovascular tests among cardiologists*. *Journal of the American Heart Association*, 2017. **6**(12): p. e006872.
10. World Medical Association., *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. *Journal of the American Medical Association*, 2013. **310**: p. 2191–2194.
11. Carpenter, T.P., et al., *Survey-software Implicit Association Tests: a methodological and empirical analysis*. *Behavior research methods*, 2018. **51**(5): p. 2194-2208.
12. Meeuwen, S. van, *Etnische verschillen in attitudes ten aanzien van homoseksualiteit: gender-rol conservatisme & religieuze identiteit als mediators (masterthesis)*. 2014, Universiteit Utrecht, retrieved from <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/298521>
13. Dabelea, D., et al., *Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children*. *Diabetologia*, 1998. **41**(8): p. 904-910.
14. Mayer-Davis, E.J., et al., *Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012*. *New England Journal of Medicine*, 2017. **376**(15): p. 1419-1429.
15. Schober, E., et al., *Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria*. *European journal of pediatrics*, 2005. **164**(11): p. 705-707.
16. Sattar, N., *Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk*. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 2013. **27**(4): p. 501-507.
17. Lipscombe, L.L. and J.E. Hux, *Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study*. *The Lancet*, 2007. **369**(9563): p. 750-756.

18. Choi, Y.J., et al., *Prevalence and management of diabetes in Korean adults: Korea national health and nutrition examination surveys 1998–2005*. *Diabetes care*, 2009. **32**(11): p. 2016-2020.
19. Li, J., et al., *Sex differences in the prevalence, awareness, treatment, and control of diabetes mellitus among adults aged 45 years and older in rural areas of northern China: a cross-sectional, population-based study*. *Frontiers in endocrinology*, 2019. **10**.
20. Hawa, M.I., et al., *Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7*. *Diabetes care*, 2013. **36**(4): p. 908-913.
21. Pihoker, C., et al., *Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(10): p. 4055-4062.
22. Shields, B., et al., *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?* *Diabetologia*, 2010. **53**(12): p. 2504-2508.
23. Buckley, B.S., et al., *Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review*. *Diabetic medicine*, 2012. **29**(7): p. 844-854.
24. Egan, A.M., et al., *Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe*. *Diabetologia*, 2017. **60**(10): p. 1913-1921.
25. Melmed, S., et al., *Williams textbook of endocrinology*. 2015: Elsevier Health Sciences.
26. Hu, F.B., et al., *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. *New England journal of medicine*, 2001. **345**(11): p. 790-797.
27. Colditz, G.A., et al., *Weight as a risk factor for clinical diabetes in women*. *American journal of epidemiology*, 1990. **132**(3): p. 501-513.
28. Mokdad, A.H., et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. *Jama*, 2003. **289**(1): p. 76-79.
29. Mahzari, M.M., et al., *Development of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes in a cohort in KSA: Prevalence and risk factors*. *Journal of Taibah University medical sciences*, 2018. **13**(6): p. 582-586.
30. Wereldgezondheidsorganisatie. 2015 *Obesitas: situatie en trends*. In: *Global Health Observatory (GHO) -gegevens*
31. Wang, W., et al., *Prevalence of metabolic syndrome and optimal waist circumference cut-off points for adults in Beijing*. *diabetes research and clinical practice*, 2010. **88**(2): p. 209-216.
32. Logue, J., et al., *Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women?* *Diabetologia*, 2011. **54**(12): p. 3003-3006.
33. Lemieux, S., et al., *Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness*. *The American journal of clinical nutrition*, 1993. **58**(4): p. 463-467.
34. Nordström*, A., et al., *Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in women is associated with differences in visceral fat mass*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016. **101**(10): p. 3740-3746.
35. Kvist, H., et al., *Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations*. *The American journal of clinical nutrition*, 1988. **48**(6): p. 1351-1361.

36. Von Eyben, F., et al., *Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults*. International journal of obesity, 2003. **27**(8): p. 941.
37. Geer, E.B. and W. Shen, *Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance*. Gender medicine, 2009. **6**: p. 60-75.
38. Gale, E.A. and K.M. Gillespie, *Diabetes and gender*. Diabetologia, 2001. **44**(1): p. 3-15.
39. Nyström, L., et al., *Risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age: indications of climatological determinants for age at onset*. International journal of epidemiology, 1992. **21**(2): p. 352-358.
40. Wright, A.K., et al., *Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes*. Diabetologia (2020).
41. Lindner, L., W. Rathmann, and J. Rosenbauer, *Inequalities in glycaemic control, hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis according to socio-economic status and area-level deprivation in Type 1 diabetes mellitus: a systematic review*. Diabetic Medicine, 2018. **35**(1): p. 12-32.
42. Choi, B. and F. Shi, *Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey*. Diabetologia, 2001. **44**(10): p. 1221-1231.
43. Rivera, L.A., M. Lebenbaum, and L.C. Rosella, *The influence of socioeconomic status on future risk for developing Type 2 diabetes in the Canadian population between 2011 and 2022: differential associations by sex*. International journal for equity in health, 2015. **14**(1): p. 101.
44. Bijlsma-Rutte, A., et al., *Socio-economic status and HbA1c in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2018. **34**(6): p. e3008.
45. Rathmann, W., et al., *Sex differences in the associations of socioeconomic status with undiagnosed diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the elderly population: the KORA Survey 2000*. The European Journal of Public Health, 2005. **15**(6): p. 627-633.
46. Robbins, J.M., et al., *Socioeconomic status and type 2 diabetes in African American and non-Hispanic white women and men: evidence from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. American journal of public health, 2001. **91**(1): p. 76.
47. Everson, S.A., et al., *Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes*. Journal of psychosomatic research, 2002. **53**(4): p. 891-895.
48. Arroyo-Johnson C., et al., *Racial and ethnic heterogeneity in self-reported diabetes prevalence trends across Hispanic subgroups, National Health Interview Survey, 1997-2012*. Prev Chronic Dis. 2016;13:E10–E10.
49. Cheng Y.J. et al., *Prevalence of diabetes by race and ethnicity in the United States, 2011-2016*. Jama. 2019;322(24):2389–2398.
50. Cho N., et al. *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271–281.
51. Rhee E.-J. *Diabetes in Asians*. Endocrinol Metab. 2015;30(3):263–269.
52. Shen Y. et al., *Race and sex differences in rates of diabetic complications*. J Diabetes. 2019;11(6):449–456.
53. Sharif, K., et al., *Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link?* Expert review of clinical immunology, 2018. **14**(12): p. 1081-1088.

54. Hägglöf, B., et al., *The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood*. *Diabetologia*, 1991. **34**(8): p. 579-583.
55. Dahlquist, G., L. Blom, and G. Lönnberg, *The Swedish Childhood Diabetes Study—a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups*. *Diabetologia*, 1991. **34**(10): p. 757-762.
56. Krajnak, K.M., *Potential contribution of work-related psychosocial stress to the development of cardiovascular disease and type II diabetes: a brief review*. *Environmental health insights*, 2014. **8**: p. EHI. S15263.
57. Norberg, M., et al., *Work stress and low emotional support is associated with increased risk of future type 2 diabetes in women*. *Diabetes research and clinical practice*, 2007. **76**(3): p. 368-377.
58. Heraclides, A.M., et al., *Work stress, obesity and the risk of Type 2 Diabetes: Gender-specific bidirectional effect in the Whitehall II study*. *Obesity*, 2012. **20**(2): p. 428-433.
59. Eriksson, A.-K., et al., *Work stress, sense of coherence, and risk of type 2 diabetes in a prospective study of middle-aged Swedish men and women*. *Diabetes Care*, 2013. **36**(9): p. 2683-2689.
60. Kivimäki, M., et al., *Work stress, weight gain and weight loss: evidence for bidirectional effects of job strain on body mass index in the Whitehall II study*. *International journal of obesity*, 2006. **30**(6): p. 982-987.
61. Rohleder, N., et al., *Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress*. *Psychosomatic medicine*, 2001. **63**(6): p. 966-972.
62. Mezuk, B., et al., *Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis*. *Diabetes care*, 2008. **31**(12): p. 2383-2390.
63. Knol, M.J., et al., *Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis*. *Diabetologia*, 2006. **49**(5): p. 837.
64. Demmer, R.T., et al., *Sex differences in the association between depression, anxiety, and type 2 diabetes mellitus*. *Psychosomatic medicine*, 2015. **77**(4): p. 467.
65. Thurston, R.C. and L.D. Kubzansky, *Women, loneliness, and incident coronary heart disease*. *Psychosomatic medicine*, 2009. **71**(8): p. 836.
66. Darnall, B.D. and E.C. Suarez, *Sex and gender in psychoneuroimmunology research: past, present and future*. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2009. **23**(5): p. 595-604.
67. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus*. *Jama*, 2001. **286**(3): p. 327-334.
68. Aune, D., et al., *Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis*. 2015, Springer.
69. Nelson, K.M., G. Reiber, and E.J. Boyko, *Diet and exercise among adults with type 2 diabetes: findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III)*. *Diabetes care*, 2002. **25**(10): p. 1722-1728.
70. Meisinger, C., et al., *Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study*. *Archives of internal medicine*, 2002. **162**(1): p. 82-89.
71. Pan, A., et al., *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2015. **3**(12): p. 958-967.

72. Huxley, R.R. and M. Woodward, *Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. The Lancet, 2011. **378**(9799): p. 1297-1305.
73. Cappuccio, F.P., et al., *Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetes care, 2010. **33**(2): p. 414-420.
74. Shiri, R., *Shift work and diabetes: a meta-analysis*. Occup Environ Med, 2014. **71**(11): p. 804-805.
75. Grzymislawska M, et al., *Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender?* Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ. 2020;29(1):165–172.
76. Wardle J, et al., *Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting*. Annals of Behavioural Medicine, 2004;27(2):107–116.
77. Grogan SC, et al., *Eating sweet snacks: gender differences in attitudes and behaviour*. Appetite. 1997;28(1):19–31.
78. Arganini C, et al., *Gender differences in food choice and dietary intake in modern western societies*. Public Health-Soc Behav Health. 2012;4:83–102.
79. Vitale, M., et al., *Sex differences in food choices, adherence to dietary recommendations and plasma lipid profile in type 2 diabetes—the TOSCA. IT study*. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2016. **26**(10): p. 879-885.
80. Shalev, V., et al., *Gender differences in healthcare utilization and medical indicators among patients with diabetes*. Public health, 2005. **119**(1): p. 45-49.
81. Glechner, A., et al., *Sex-specific differences in diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis*. 2015, Springer.
82. Alhazmi, A., et al., *The association between dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Journal of human nutrition and dietetics, 2014. **27**(3): p. 251-260.
83. Gillett, M., et al., *Non-pharmacological interventions to reduce the risk of diabetes in people with impaired glucose regulation: a systematic review and economic evaluation*. Health technology assessment, 2012.
84. Lindström, J., et al., *Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)*. Diabetologia, 2013. **56**(2): p. 284-293.
85. Aroda, V.R., et al., *Metformin for diabetes prevention: Insights gained from the diabetes prevention program/diabetes prevention program outcomes study*. Diabetologia, 2017. **60**(9): p. 1601-1611.
86. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. The New England journal of medicine, 2002. **346**(6): p. 393-403.
87. Schütt, M., et al., *Gender-specific effects of treatment with lifestyle, Metformin or sulfonylurea on glycemic control and body weight: a German multicenter analysis on 9 108 patients*. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes, 2015. **123**(10): p. 622-626.
88. Mamza, J., et al., *Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study*. Annals of medicine, 2016. **48**(4): p. 224-234.
89. McGill, J., et al., *Effect of gender on treatment outcomes in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes research and clinical practice, 2013. **102**(3): p. 167-174.

90. Amiel, S., et al., *Gender differences in counterregulation to hypoglycaemia*. Diabetologia, 1993. **36**(5): p. 460-464.
91. Mannucci, E., et al., *Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis*. Journal of endocrinological investigation, 2014. **37**(5): p. 477-495.
92. de Jong, M., et al., *Sex differences in cardiovascular risk management for people with diabetes in primary care: a cross-sectional study*. BJGP Open, 2019: p. bjgpopen19X101645.
93. Geisel-Marbaise, S. and H. Stummer, *Diabetes adherence—does gender matter?* Journal of public health, 2010. **18**(3): p. 219-226.
94. Delamater, A.M., et al., *Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes*. Pediatric diabetes, 2014. **15**(S20): p. 232-244.
95. Chiang, J.L., et al., *Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association*. Diabetes care, 2014. **37**(7): p. 2034-2054.
96. Caprio, S., D. Boulware, and V. Tamborlane, *Growth hormone and insulin interactions*. Hormone Research in Paediatrics, 1992. **38**(Suppl. 2): p. 47-49.
97. Benitez-Aguirre, P., et al., *Sex differences in retinal microvasculature through puberty in type 1 diabetes: are girls at greater risk of diabetic microvascular complications?* Investigative ophthalmology & visual science, 2015. **56**(1): p. 571-577.
98. Gallego, P.H., et al., *Role of blood pressure in development of early retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: prospective cohort study*. Bmj, 2008. **337**: p. a918.
99. Åkesson, K., L. Hanberger, and U. Samuelsson, *The influence of age, gender, insulin dose, BMI, and blood pressure on metabolic control in young patients with type 1 diabetes*. Pediatric diabetes, 2015. **16**(8): p. 581-586.
100. Komulainen, J., et al., *Prepubertal girls with insulin-dependent diabetes mellitus have higher exogenous insulin requirement than boys*. European journal of pediatrics, 1998. **157**(9): p. 708-711.
101. Gerstl, E.-M., et al., *Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade*. European journal of pediatrics, 2008. **167**(4): p. 447-453.
102. Arslanian, S.A., et al., *Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1991. **72**(4): p. 920-926.
103. Samuelsson, U., et al., *Teenage girls with type 1 diabetes have poorer metabolic control than boys and face more complications in early adulthood*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(5): p. 917-922.
104. Amutha, A., et al., *Prepubertal Childhood Onset Type 2 Diabetes Mellitus: Four Case Reports*. JAPI, 2017.
105. Reinehr, T., *Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents*. World journal of diabetes, 2013. **4**(6): p. 270.
106. Haggstrom M., *Reference ranges for estradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during the menstrual cycle*. WikiJournal of Medicine. 2014;1(1):1.
107. Goldner W.S., Kraus V.L., Sivitz W.I., Hunter S.K., Dillon J.S., *Cyclic changes in glycemia assessed by continuous glucose monitoring system during multiple complete menstrual cycles in women with type 1 diabetes*. Diabetes technology & therapeutics. 2004;6(4):473-80.

108. Barata D.S., Adan L.F., Netto E.M., Ramalho A.C., *The effect of the menstrual cycle on glucose control in women with type 1 diabetes evaluated using a continuous glucose monitoring system.* Diabetes care. 2013;36(5):e70.
109. Bruns C.M., Kemnitz J.W., *Sex hormones, insulin sensitivity, and diabetes mellitus.* ILAR journal. 2004;45(2):160-9.
110. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L., *Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study.* Diabetes care. 2002;25(1):55-60.
111. Zhang J., Li X., Cai Z., Li H., Yang B., *Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis.* The Aging Male. 2019;4:1-2.
112. O'Reilly M.W., Glisic M., Kumarendran B., Subramanian A., Manolopoulos K.N., Tahrani A.A., Keerthy D., Muka T., Toulis K.A., Hanif W., Thomas G.N., *Serum testosterone, sex hormone-binding globulin and sex-specific risk of incident type 2 diabetes in a retrospective primary care cohort.* Clinical endocrinology. 2019;90(1):145-54.
113. Elting M.W., Korsen T.J., Bezemer P.D., Schoemaker J., *Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population.* Human Reproduction. 2001;16(3):556-60.
114. Hull M.G., *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies.* Gynecological Endocrinology. 1987;1(3):235-45.
115. Holmang A., Svedberg J., Jennische E., Bjorntorp P., *Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats.* American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 1990;259(4):E555-60.
116. Seidman S.N., *Androgens and the aging male.* Psychopharmacology bulletin. 2007;40(4):205-18.
117. Gast G.C., Grobbee D.E., Smit H.A., Bueno-de-Mesquita H.B., Samsioe G.N., van der Schouw Y.T., *Menstrual cycle characteristics and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes.* Fertility and sterility. 2010;94(6):2379-81.
118. Evers, I.M., H.W. de Valk, and G.H. Visser, *Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands.* Bmj, 2004. **328**(7445): p. 915.
119. Jensen, D.M., et al., *Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes.* Diabetes care, 2009. **32**(6): p. 1046-1048.
120. Greene, M.F., et al., *First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy.* Teratology, 1989. **39**(3): p. 225-231.
121. Cohen, A.L., et al., *The association of circulating angiogenic factors and HbA1c with the risk of preeclampsia in women with preexisting diabetes.* Hypertension in pregnancy, 2014. **33**(1): p. 81-92.
122. Jensen, D.M., et al., *Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study.* Diabetes care, 2004. **27**(12): p. 2819-2823.
123. Maresh, M.J., et al., *Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes.* Diabetes care, 2015. **38**(1): p. 34-42.
124. Murphy, H.R., et al., *Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study.* Diabetologia, 2017. **60**(9): p. 1668-1677.
125. Metzger, B.E., D.R. Coustan, and O. Committee, *Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus.* Diabetes care, 1998. **21**: p. B161.
126. Chen, P., et al., *Risk factors and management of gestational diabetes.* Cell biochemistry and biophysics, 2015. **71**(2): p. 689-694.

127. Damm, P., et al., *Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark*. Diabetologia, 2016. **59**(7): p. 1396-1399.
128. Ding G.-L., et al., *The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis*. Asian J Androl. 2015;17(6):948.
129. Jonasson J.M., et al., *Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden*. Diabetes Care. 2007;30(9):2271–2276.
130. Lin Y.-H., et al., *Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed*. Diabetes Res Clin Pract. 2018;143:151–158.
131. Sjöberg L., et al., *Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes*. Diabetologia. 2013;56(1):78–81.
132. Wiebe J.C., et al., *Fertility is reduced in women and in men with type 1 diabetes: results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC)*. Diabetologia. 2014;57(12):2501–2504.
133. Codner E., et al., *Female reproduction and type 1 diabetes: from mechanisms to clinical findings*. Hum Reprod Update. 2012;18(5):568–585.
134. Livshits A., et al., *Women's Health*. 2009;5(6):701–707.
135. Dorman J.S., et al. *Menopause in type 1 diabetic women: is it premature?* Diabetes. 2001;50(8):1857–1862.
136. Rich-Edwards J.W., et al. *Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility*. Epidemiology. 2002;13(2):184–190.
137. Heianza, Y., et al., *Effect of postmenopausal status and age at menopause on type 2 diabetes and prediabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 17 (TOPICS 17)*. Diabetes Care, 2013. **36**(12): p. 4007-4014.
138. Italia, G.d.S.P.M., *Risk factors for type 2 diabetes in women attending menopause clinics in Italy: a cross-sectional study*. Climacteric, 2005. **8**(3): p. 287-293.
139. Soriguer, F., et al., *Type 2 diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors are no more common during menopause: longitudinal study*. Menopause, 2009. **16**(4): p. 817-821.
140. Kim, C., et al., *Menopause and risk of diabetes in the Diabetes Prevention Program*. Menopause (New York, NY), 2011. **18**(8): p. 857.
141. Randolph Jr, J.F., et al., *Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(3): p. 746-754.
142. Sowers, M., et al., *Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging*. Human Reproduction, 2009. **24**(9): p. 2276-2285.
143. Goodman-Gruen, D. and E. Barrett-Connor, *Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study*. Diabetes Care, 1997. **20**(4): p. 645-649.
144. Martins, K.A.K.F., et al., *Health-related quality of life in a cohort of youths with type 1 diabetes*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2018. **64**(11): p. 1038-1044.
145. Souza, M.A.d., et al., *Health-related quality of life of adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Revista Latino-Americana de Enfermagem, 2019. **27**.
146. Bąk, E., et al., *An assessment of diabetes-dependent quality of life (ADDQoL) in women and men in Poland with type 1 and type 2 diabetes*. Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM, 2019. **26**(3): p. 429.

147. Engström, M.S., et al., *Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes—a nationwide cross-sectional study*. Health and quality of life outcomes, 2019. **17**(1): p. 141.
148. Undén, A.-L., et al., *Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes*. Gender medicine, 2008. **5**(2): p. 162-180.
149. Helgeson, V.S. and S.A. Novak, *Illness centrality and well-being among male and female early adolescents with diabetes*. Journal of pediatric psychology, 2006. **32**(3): p. 260-272.
150. Svenningsson, I., et al., *Type 2 diabetes: perceptions of quality of life and attitudes towards diabetes from a gender perspective*. Scandinavian journal of caring sciences, 2011. **25**(4): p. 688-695.
151. Rogon, I., Z. Kasprzak, and Ł. Szcześniak, *Perceived quality of life and acceptance of illness in people with type 2 diabetes mellitus*. Przegląd menopauzalny= Menopause review, 2017. **16**(3): p. 79.
152. Roy, T. and C.E. Lloyd, *Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review*. Journal of affective disorders, 2012. **142**: p. S8-S21.
153. Reynolds, K.A. and V.S. Helgeson, *Children with diabetes compared to peers: depressed? Distressed? A meta-analytic review*. Annals of Behavioral Medicine, 2011. **42**(1): p. 29-41.
154. Nefs, G., et al., *Comorbid elevated symptoms of anxiety and depression in adults with type 1 or type 2 diabetes: Results from the International Diabetes MILES Study*. Journal of Diabetes and its Complications, 2019.
155. Buchberger, B., et al., *Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology, 2016. **70**: p. 70-84.
156. McCoy, R.G., et al., *Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia*. Diabetes care, 2012. **35**(9): p. 1897-1901.
157. Driscoll, K.A., et al., *Fear of hypoglycemia in children and adolescents and their parents with type 1 diabetes*. Current diabetes reports, 2016. **16**(8): p. 77.
158. Rechenberg, K., R. Whittemore, and M. Grey, *Anxiety in youth with type 1 diabetes*. Journal of pediatric nursing, 2017. **32**: p. 64-71.
159. Karges, B., et al., *Hemoglobin A1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012*. PLoS medicine, 2014. **11**(10).
160. Martyn-Nemeth, P., et al., *Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention-a review*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(1): p. 167-177.
161. Chew, B.H., et al., *Psychological interventions for diabetes-related distress in adults with type 2 diabetes mellitus (review)*. Cochrane database of systematic reviews, 2017. **9**: Art. No.: CD011469.
162. Schmidt, C.B., et al., *Systematic review and meta-analysis of psychological interventions in people with diabetes and elevated diabetes-distress*. Diabetic medicine, 2018. **35**: p. 1157-1172.
163. Faber-Wildeboer, A.T., et al., *Prevalence and risk factors of depression and diabetes-related emotional distress in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study*. Journal of nursing education and practice, 2013. **3**(6): p. 61-69.
164. Pintaudi, B., et al., *Correlates of diabetes-related distress in type 2 diabetes: findings from the benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study*. Journal of psychosomatic research, 2015. **79**: p. 348-354.

165. Strandberg, R.B., et al., *Longitudinal relationship between diabetes-specific emotional distress and follow-up HbA1c in adults with Type 1 diabetes mellitus*. *Diabetic medicine*, 2015. **32**: p. 1304-1310.
166. Brooks, R.J., and S. Roxburgh, *Gender differences in the effect of the subjective experience of diabetes and sense of control on distress*. *Health*, 1999. **3**(4): p. 399-420.
167. Kaussar, R., B. Awan, and N. Khan, *Gender differences in risk perception and emotional distress in patients with type 2 diabetes*. *Journal of the Indian Academy of Applied Psychology*, 2013. **39**(2): p. 222-227.
168. Lašaitė, L., et al., *Diabetes distress in adult type 1 diabetes mellitus men and women with disease onset in childhood and in adulthood*. *Journal of diabetes and its complications*, 2016. **30**: p. 133-137.
169. Forsander, G., et al., *Adolescent life with diabetes—gender matters for level of distress. Experiences from the national TODS study*. *Pediatric diabetics*, 2017. **18**: p. 651-659.
170. Huxley, R.R., et al., *Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2015. **3**(3): p. 198-206.
171. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward, *Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events*. 2014, Springer.
172. Peters, S.A., et al., *Sex differences in the excess risk of cardiovascular diseases associated with type 2 diabetes: potential explanations and clinical implications*. *Current cardiovascular risk reports*, 2015. **9**(7): p. 36.
173. Humphries, K., et al., *Sex differences in cardiovascular disease—impact on care and outcomes*. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2017. **46**: p. 46.
174. Laing, S.P., et al., *Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes*. *Diabetologia*, 2003. **46**(6): p. 760-765.
175. Skriverhaug, T., et al., *Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway*. *Diabetologia*, 2006. **49**(2): p. 298-305.
176. Secrest, A.M., et al., *Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2010. **59**(12): p. 3216-3222.
177. De Ferranti, S.D., et al., *Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association*. *Circulation*, 2014. **130**(13): p. 1110-1130.
178. Huebschmann, A.G., et al., *Sex differences in the burden of type 2 diabetes and cardiovascular risk across the life course*. *Diabetologia*, 2019: p. 1-12.
179. Kanaya, A.M., D. Grady, and E. Barrett-Connor, *Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis*. *Archives of internal medicine*, 2002. **162**(15): p. 1737-1745.
180. Huxley, R., F. Barzi, and M. Woodward, *Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies*. *Bmj*, 2006. **332**(7533): p. 73-78.
181. Scholes, S. and D. Bann, *Education-related disparities in reported physical activity during leisure-time, active transportation, and work among US adults: repeated cross-sectional analysis from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 2007 to 2016*. *BMC public health*, 2018. **18**(1): p. 926.

182. Group, L.A.R., *Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes*. New England journal of medicine, 2013. **369**(2): p. 145-154.
183. Barrett-Connor, E.L., et al., *Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?: the Rancho Bernardo Study*. Jama, 1991. **265**(5): p. 627-631.
184. Sivaprasad S., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective*. Surv Ophthalmol. 2012;57(4):347–370.
185. Hammes H.P., et al., *Diabetic retinopathy in type 1 diabetes—a contemporary analysis of 8,784 patients*. Diabetologia. 2011;54(8):1977–1984.
186. Klein R., et al., *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXII: the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes*. Ophthalmology. 2008;115(11):1859–1868.
187. Walsh M.G., et al., *A multinational assessment of complications in type 1 diabetes: the DiaMond substudy of complications (DiaComp) level 1*. Diab Vasc Dis Res. 2006;3(2):84–92.
188. Chaturvedi N., et al., *Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study*. Diabetes Care. 2001;24(2):284–289.
189. Kostev K. and Rathmann W., *Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis*. Diabetologia. 2013;56(1):109–111.
190. Looker H.C., et al., *Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in Scotland*. Diabetologia. 2012;55(9):2335–2342.
191. Ozawa G.Y. et al., *Male–female differences in diabetic retinopathy?* Curr Eye Res. 2015;40(2):234–246.
192. West K.M., et al., *Interrelationships of microangiopathy, plasma glucose and other risk factors in 3583 diabetic patients: a multinational study*. Diabetologia. 1982;22(6):412–420.
193. Bennett, N.R., et al., *Disparities in diabetes mellitus among Caribbean populations: a scoping review*. International journal for equity in health, 2015. **14**:23.
194. Raymond, N.T., et al., *Higher prevalence of retinopathy in diabetic patients of South Asian ethnicity compared with white Europeans in the community: a cross-sectional study*. Diabetes care, 2009. **32**: p. 410-415.
195. Sivaprasad, S., et al., *Prevalence of diabetic retinopathy in various ethnic groups: a worldwide perspective*. Survey of ophthalmology, 2012. **57**(4): 347-370.
196. Hayward, L.M., et al., *What is the prevalence of visual impairment in the general and diabetic populations: are there ethnic and gender differences?* Diabetic medicine, 2002. **19**: p. 27-34.
197. Koekkoek, P.S., et al., *Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care*. Lancet neurology, 2015. **14**: p. 329-340.
198. Ohmann, S., et al., *Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes*. Psychological medicine, 2010. **40**(1): p. 95-103.
199. Hershey, T., et al., *Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed*. Diabetes care, 1999. **22**(8): p. 1318-1324.
200. Kirchoff, B.A., et al., *A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Pediatric diabetes, 2017. **18**(6): p. 443-449.

201. Semenkovich, K., et al., *Academic abilities and glycaemic control in children and young people with Type 1 diabetes mellitus*. *Diabetic Medicine*, 2016. **33**(5): p. 668-673.
202. Lyoo, I.K., et al., *Altered prefrontal glutamate–glutamine– γ -aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus*. *Archives of general psychiatry*, 2009. **66**(8): p. 878-887.
203. Ryan, C., M. Geckle, and T. Orchard, *Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro-and macrovascular complications*. *Diabetologia*, 2003. **46**(7): p. 940-948.
204. van Dijk, M., et al., *Impaired sustained attention in adult patients with type 1 diabetes is related to diabetes per se*. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2014. **30**(2): p. 132-139.
205. Brands, A.M., et al., *Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes*. *Diabetes*, 2006. **55**(6): p. 1800-1806.
206. Barnea-Goraly, N., et al., *Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2014. **37**(2): p. 332-340.
207. Li, W., E. Huang, and S. Gao, *Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017. **57**(1): p. 29-36.
208. Rodill, L.G., et al., *Diabetic retinopathy and dementia in type 1 diabetes*. *Alzheimer disease and associated disorders*, 2018. **32**(2): p. 125.
209. Smolina, K., C.J. Wotton, and M.J. Goldacre, *Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998–2011: a retrospective national record linkage cohort study*. *Diabetologia*, 2015. **58**(5): p. 942-950.
210. Kuo, C.-L., et al., *Population-based cohort study on dementia risk in patients with type 1 diabetes mellitus*. *Neuroepidemiology*, 2018. **50**(1-2): p. 57-62.
211. Lacy, M.E., et al., *Long-term glycemic control and dementia risk in type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2018. **41**(11): p. 2339-2345.
212. Tuligenga, R.H., et al., *Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study*. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2014. **2**(3): p. 228-235.
213. Spauwen, P.J., et al., *Effects of type 2 diabetes on 12-year cognitive change: results from the Maastricht Aging Study*. *Diabetes care*, 2013. **36**(6): p. 1554-1561.
214. Rawlings, A.M., et al., *Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study*. *Annals of internal medicine*, 2014. **161**(11): p. 785-793.
215. Koekkoek, P.S., et al., *Case-finding for cognitive impairment among people with Type 2 diabetes in primary care using the Test Your Memory and Self-Administered Gerocognitive Examination questionnaires: the Cog-ID study*. *Diabetic medicine*, 2015. **33**: p. 812-819.
216. Wisse, L.E., et al., *Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes*. *Journal of the neurological sciences*, 2014. **344**(1-2): p. 32-36.
217. Biessels, G.J. and Y.D. Reijmer, *Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI?* *Diabetes*, 2014. **63**(7): p. 2244-2252.
218. Moran, C., et al., *Brain atrophy in type 2 diabetes: regional distribution and influence on cognition*. *Diabetes care*, 2013. **36**(12): p. 4036-4042.

219. Chatterjee, S., et al., *Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia*. *Diabetes care*, 2016. **39**(2): p. 300-307.
220. Giovannucci, E., et al., *Diabetes and cancer: a consensus report*. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2010. **60**(4): p. 207-221.
221. Ohkuma, T., S.A. Peters, and M. Woodward, *Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events*. *Diabetologia*, 2018. **61**(10): p. 2140-2154.
222. Hendriks, S.H., *Sex and gender differences in diabetes care*. 2017: Rijksuniversiteit Groningen.
223. Smith, M.J., K.M. Simmons, and J.C. Cambier, *B cells in type 1 diabetes mellitus and diabetic kidney disease*. *Nature Reviews Nephrology*, 2017. **13**(11): p. 712.
224. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. *The Lancet*, 2013. **382**(9888): p. 260-272.
225. Shen, Y., et al., *Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis*. 2017, Springer.
226. Várkonyi, T. and P. Kempler, *Sexual dysfunction in diabetes*, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2014, Elsevier. p. 223-232.
227. Zhao, J.V., and C.M. Schooling, *Sex-specific associations of insulin resistance with chronic kidney disease and kidney function: a bi-directional Mendelian randomisation study*. *Diabetologia* (2020).
228. Kalter-Leibovici, O., et al., *Clinical, socioeconomic, and lifestyle parameters associated with erectile dysfunction among diabetic men*. *Diabetes care*, 2005. **28**(7): p. 1739-1744.
229. Nicolosi, A., et al., *Diabetes and sexual function in older adults: results of an international survey*. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2002. **2**(4): p. 336-339.
230. Cartledge, J., I. Eardley, and J. Morrison, *Impairment of corpus cavernosal smooth muscle relaxation by glycosylated human haemoglobin*. *BJU international*, 2000. **85**(6): p. 735-741.
231. Enzlin, P., et al., *Prevalence and predictors of sexual dysfunction in patients with type 1 diabetes*. *Diabetes care*, 2003. **26**(2): p. 409-414.
232. Bak, S.S., Y.K. Sung, and S.K. Kim, *7-Phloroecol promotes hair growth on human follicles in vitro*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014. **387**(8): p. 789-93.
233. Ahmed, M.R., et al., *Prevalence and differences between type 1 and type 2 diabetes mellitus regarding female sexual dysfunction: a cross-sectional Egyptian study*. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 2018. **39**(3): p. 176-181.
234. Maiorino, M., et al., *Sexual function in young women with type 1 diabetes: the METRO study*. *Journal of endocrinological investigation*, 2017. **40**(2): p. 169-177.
235. Esposito, K., et al., *Determinants of female sexual dysfunction in type 2 diabetes*. *International journal of impotence research*, 2010. **22**(3): p. 179-184.
236. Olarinoye, J. and A. Olarinoye, *Determinants of sexual function among women with type 2 diabetes in a Nigerian population*. *The journal of sexual medicine*, 2008. **5**(4): p. 878-886.
237. Bruun, C., et al., *Amputations and foot ulcers in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and observed for 19 years. The role of age, gender and co-morbidity*. *Diabetic medicine*, 2013. **30**(8): p. 964-972.

238. Chahbi, Z., et al., *The prevalence of painful diabetic neuropathy in 300 Moroccan diabetics*. The Pan African Medical Journal, 2018. **31**.
239. Wereldgezondheidsorganisatie. Wereldwijd rapport over diabetes. Genève: Wereldgezondheidsorganisatie; 2016
240. Collaboration, E.R.F., *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(9): p. 829-841.
241. Morbach, S., et al., *Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade*. Diabetes care, 2012. **35**(10): p. 2021-2027.
242. Carrero, J.J., et al., *Sex differences in the impact of diabetes on mortality in chronic dialysis patients*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011. **26**(1): p. 270-276.
243. Hecking, M., et al., *Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*. PLoS medicine, 2014. **11**(10).
244. Elling, D., et al., *Sex differences and risk factors for diabetes mellitus-an international study from 193 countries*. Globalization and health, 2018. **14**(1): p. 118.
245. van Beers, C.A., et al., *Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial*. The lancet Diabetes & endocrinology, 2016. **4**(11): p. 893-902.
246. Tamborlane, W., et al., *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **359**(14): p. 1464-1476.
247. Bergenstal, R.M., et al., *Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(4): p. 311-320.
248. Yoo, H.-J., et al., *Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes*. Diabetes research and clinical practice, 2008. **82**(1): p. 73-79.
249. Ehrhardt, N.M., et al., *The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus*. Journal of diabetes science and technology, 2011. **5**(3): p. 668-675.
250. Bailey, K.J., J.P. Little, and M.E. Jung, *Self-monitoring using continuous glucose monitors with real-time feedback improves exercise adherence in individuals with impaired blood glucose: a pilot study*. Diabetes technology & therapeutics, 2016. **18**(3): p. 185-193.
251. Murphy, H.R., et al., *Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial*. Bmj, 2008. **337**: p. a1680.
252. Feig, D.S., et al., *CONCEPTT: Continuous Glucose Monitoring in Women with Type 1 Diabetes in Pregnancy Trial: A multi-center, multi-national, randomized controlled trial-Study protocol*. BMC pregnancy and childbirth, 2016. **16**(1): p. 167.
253. Secher, A.L., et al., *The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial*. Diabetes care, 2013. **36**(7): p. 1877-1883.
254. Bekiari, E., et al., *Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis*. bmj, 2018. **361**: p. k1310.
255. Yaron, M., et al., *A randomized controlled trial comparing a telemedicine therapeutic intervention with routine care in adults with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps*. Acta diabetologica, 2019. **56**(6): p. 667-673.

256. Xu, T., et al., *Peer reviewed: Telemedicine in the management of type 1 diabetes. Preventing chronic disease*, 2018. **15**.
257. Bertuzzi, F., et al., *Teleconsultation in type 1 diabetes mellitus (TELEDIABE)*. *Acta diabetologica*, 2018. **55**(2): p. 185-192.
258. Andrès, E., et al., *Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies*. *Journal of medicine and life*, 2019. **12**(3): p. 203.
259. Joiner, K.L., S. Nam, and R. Whittemore, *Lifestyle interventions based on the diabetes prevention program delivered via eHealth: A systematic review and meta-analysis*. *Preventive medicine*, 2017. **100**: p. 194-207.

Bijlagen

Bijlage 1: voorbeeld invulformulier voor een interview

Interviewvragen – algemeen

1. *Kunt u vertellen waar u werkzaam bent als huisarts?*
2. *Hoeveel jaar bent u als huisarts werkzaam?*
3. *Hoeveel patiëntcontact heeft u gemiddeld per week?*
4. *Hoeveel ervaring heeft u met de **diagnose en behandeling** van diabetes?*
5. *Zijn er specifieke subtypes van diabetes die u vaker ziet dan anderen? Of waar u geen ervaring mee heeft?*
6. *Hoe vaak (bijv. per week) ziet u gemiddeld patiënten met diabetes, of mensen met klachten die diabetes doen vermoeden?*

Interviewvragen – risicofactoren en diagnose van diabetes

*Graag zouden we u nu enkele vragen willen stellen over sekse en gender verschillen bij diabetes op verschillende gebieden. We willen inventariseren of en hoe er rekening gehouden wordt met deze verschillen in bijvoorbeeld de diagnose, de behandeling en de gevolgen van diabetes. Deze gebieden zullen we in het interview stapsgewijs afgaan. **We beginnen met de risicofactoren voor, en de diagnose van diabetes.***

7. *Denkt u dat er verschillen tussen mannen en vrouwen zijn in de risicofactoren voor diabetes?
Doorvraagopties: Zo ja, welke verschillen zijn dit? Kunt u er enkele noemen?*
8. *Zijn bepaalde risicofactoren naar uw mening **meer relevant of belangrijker** bij mannen of bij vrouwen met diabetes?*
9. *Denkt u dat de symptomen waarmee patiënten met diabetes zich presenteren verschillen tussen mannen en vrouwen?*
10. *Denkt u dat op dit moment mogelijk symptomen van diabetes over het hoofd worden gezien, vanwege man vrouw verschillen in diabetes?
Doorvraagopties: Zo ja, welke symptomen zouden dit mogelijk kunnen zijn?*
11. *Denkt u dat de tijd die ligt tussen het ervaren van eerste symptomen en het stellen van de uiteindelijke diagnose verschilt tussen mannen en vrouwen?*
12. *Houdt u nu in de klinische praktijk rekening met mogelijke sekse en gender verschillen bij de diagnose van diabetes?
Doorvraagopties: Zo ja, op wat voor manier? Zo nee: heeft u hier een specifieke reden voor? Denkt u dat collega's hier rekening mee houden? Zo niet, wat zou er nodig zijn om dit wel te overwegen of om dit in de praktijk te brengen?*

Interviewvragen – behandeling van diabetes

Dan zou ik het nu graag met u over de behandeling van diabetes willen hebben.

13. *Houdt u rekening met sekse en gender verschillen bij de behandeling van diabetes? Zijn er bijvoorbeeld bepaalde adviezen die u alleen aan mannen of vrouwen geeft? Zijn er medicijnen die u vaker voor mannen of vrouwen voorschrijft? Denkt u dat collega's rekening met sekse en gender verschillen houden?*

14. *Heeft u wel eens gemerkt of er verschillen tussen mannen en vrouwen zijn in hoe er op een behandeling voor diabetes gereageerd wordt? Vinden mannen of vrouwen bepaalde aspecten van een behandeling lastiger te volgen? Zijn zij even behandelingstrouw?*
15. *Hoe belangrijk denkt u dat het is om bij de behandeling voor diabetes te differentiëren op geslacht en/of gender? Waarom vindt u dat wel/niet belangrijk?*

Interviewvragen – complicaties bij en psychosociale gevolgen van diabetes (G4)

Als laatste zou ik het nu graag met u over de (medische) complicaties bij, en de psychosociale gevolgen van diabetes willen hebben.

16. *Merkt u verschillen tussen mannen en vrouwen in de comorbiditeit en/of complicaties bij diabetes? Zijn er bepaalde medische complicaties, waarvan u weet of deze meer of minder voorkomen bij mannen of vrouwen? Of zijn er andere (chronische) ziektes die naast diabetes meer of minder voorkomen bij mannen of vrouwen?*
17. *Denkt u dat bij het behandelen van comorbiditeit en complicaties van diabetes rekening gehouden zou moeten worden met man-vrouw verschillen? Is er bijvoorbeeld bij mannen of vrouwen meer voorzichtigheid geboden bij het optreden van bepaalde klachten??*
18. *Merkt u dat er man-vrouw verschillen zijn in hoe mensen met diabetes omgaan? Bijvoorbeeld in hoeverre ze leefstijl veranderen, of adviezen volgen?*
19. *Merkt u man-vrouw verschillen in de **psychosociale gevolgen van diabetes**? Bijvoorbeeld van gevolgen op **mentaal of emotioneel vlak**? Zo ja, welke verschillen en gevolgen zijn dit?*
20. *Merkt u man-vrouw verschillen in de gevolgen van diabetes **op het sociaal gebied**? Hoort u bijvoorbeeld van uw patiënten of zij beperkingen in de omgang met anderen ervaren, of niet aan bepaalde sociale activiteiten mee kunnen doen door hun diabetes? Denkt u dat hier verschillen tussen mannen en vrouwen te vinden zijn?*
21. *Merkt u man-vrouw verschillen in de gevolgen van diabetes **op het gebied van werk**? Hoort u bijvoorbeeld van uw patiënten of en hoeveel ziekteverzuim er is, en denkt u dat hier verschillen tussen mannen en vrouwen te vinden zijn?*
22. *Merkt u dat er sekse- en gender verschillen in diabetes zijn voor verschillende leeftijdsgroepen? Bijvoorbeeld voor kinderen of adolescenten, of ouderen?*
23. *Merkt u dat er sekse- en gender verschillen in diabetes zijn voor verschillende groepen mensen, bijvoorbeeld mensen met verschillende etniciteit en sociaal-economische status ?*
24. *Uit onderzoek blijkt dat diabetes een rol speelt bij de zwangerschap. [Dit is met name onderzocht bij diabetes type 1. In recente jaren zijn er echter steeds meer jonge mensen met diabetes type 2.] Denkt u dat er in de klinische praktijk voldoende aandacht wordt gegeven aan diabetes tijdens de zwangerschap?'*
25. *Hoe denkt u dat man-vrouw verschillen beter kunnen worden geïntegreerd in de zorg van diabetes?*
26. *Wat volgens u is de belangrijkste vraag op dit gebied die onderzocht moet worden?*
27. *Heeft u nog opmerkingen, of zijn er zaken die u belangrijk vindt binnen dit gebied, die niet aan bod zijn gekomen in de eerdere vragen?*

Bijlage 2 overzicht instanties

Overzicht van instanties waarbij geïnterviewde zorgprofessionals aangesloten zijn

Instanties

- Nederlandse Diabetes Federatie
- Diabetes Vereniging Nederland
- Radboud Universitair Medisch Centrum
- Erasmus Medisch Centrum
- Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Amsterdam Universitair Medisch Centrum
- Wageningen Universiteit
- V&V huisartsen
- Huisartsenpraktijk Stevenshof
- Leiden Universitair Medisch Centrum
- Leiden Universitair Medisch Centrum Campus Den Haag
- Universiteit Leiden



Radboudumc



Bijlage 3: Tabel 4.1.

Mannen	Vrouwen
Zorgprofessionals rapporteren gemiddeld genomen ...	
... meer acceptatieproblemen, vaker negeren van klachten en meer vermijdingsgedrag	... een grotere rol van mentale klachten (stress, depressie, angst, eetproblemen) en meer zorgen over diabetes
... meer 'unwitting noncompliance' (niet weten wat er moet gebeuren)	... een snellere bereidheid tot aanpassing leefstijl en hogere compliance
... vaker het idee dat een pilletje het probleem op moet lossen.	... een sterkere neiging tot internalisering
... meer noncompliance en mogelijk vaker no-show bij consulten	... een groter gevoel van verantwoordelijkheid voor het oplossen van problemen
... een sterkere neiging om de reden voor de aandoening en de gevolgen ervan meer buiten zichzelf te zoeken	... een sterkere neiging om de oplossing bij zichzelf te zoeken en vaker het idee dat er hard aan de behandeling gewerkt moet worden
... minder bewustzijn van het lichaam (bij hypo-awareness trainingen is er bijv. groter percentage deelnemende mannen)	

Tabel 4.1. Potentiële verschillen tussen mannen en vrouwen in de omgang met diabetes en motivatie tot gedragsverandering, zoals opgemerkt door zorgprofessionals

Bijlage 4: Vignet-tekst met bijbehorende vragen voor de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen (IAT)

De vignet-tekst bevatte random of een mannelijke patiënt (Tom), of een vrouwelijke patiënte (Elena). Waar tekst aangepast is op basis van deze randomisatie worden beide opties als volgt aangegeven:

[optie 1 / optie 2]

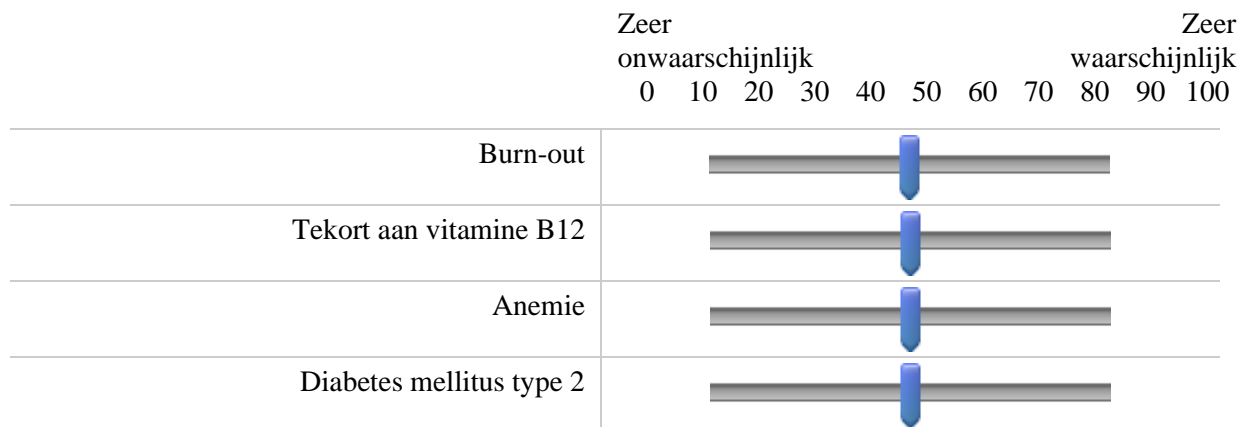
Vignet Deel 1: diagnosestelling

[Tom / Elena], 45 jaar oud.

[Tom/Elena] komt naar de huisarts met vermoeidheid. [Hij/Zij] heeft problemen op zijn werk, omdat [hij/zij] moeite heeft zich te concentreren en zich bijna altijd moe voelt. [Hij/Zij] noemt ook dat [hij/zij] veel honger en dorst ervaart en enkele kilo's aangekomen is. [Zijn/Haar] BMI is 29.

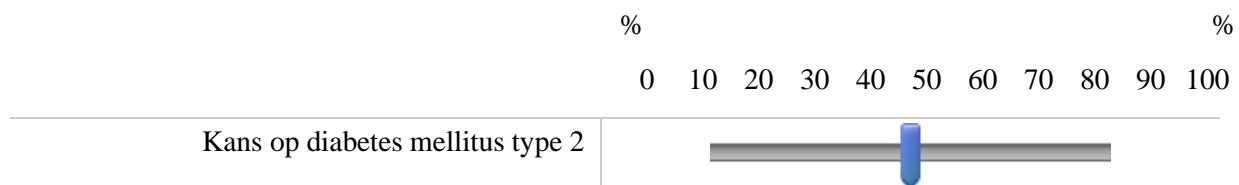
[Tom/Elena] werkt op een kantoor en [hij/zij] is heel gefocust op zijn carrière. [Hij/Zij] woont alleen en besteedt alle tijd aan zijn werk. [Hij/Zij] heeft geen tijd om te sporten en eet meestal fastfood.

Wat is volgens u de kans dat [Tom/Elena] een van de volgende aandoeningen heeft?

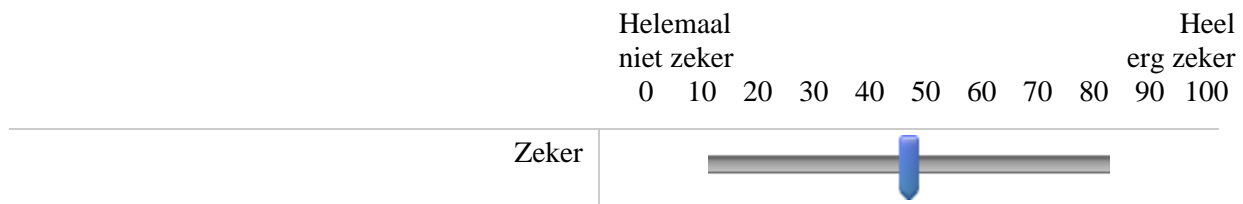


Vignet Deel 2: diagnosestelling aan de hand van bloedwaarden

De bloed analyse resultaten zijn binnen. Vitaminen en ijzerwaarden zijn binnen de normen. HbA1c = 48 mmol/mol. Wat is de kans dat [Tom/Elena] diabetes mellitus type 2 heeft?



Hoe **zeker** bent u over deze diagnose?



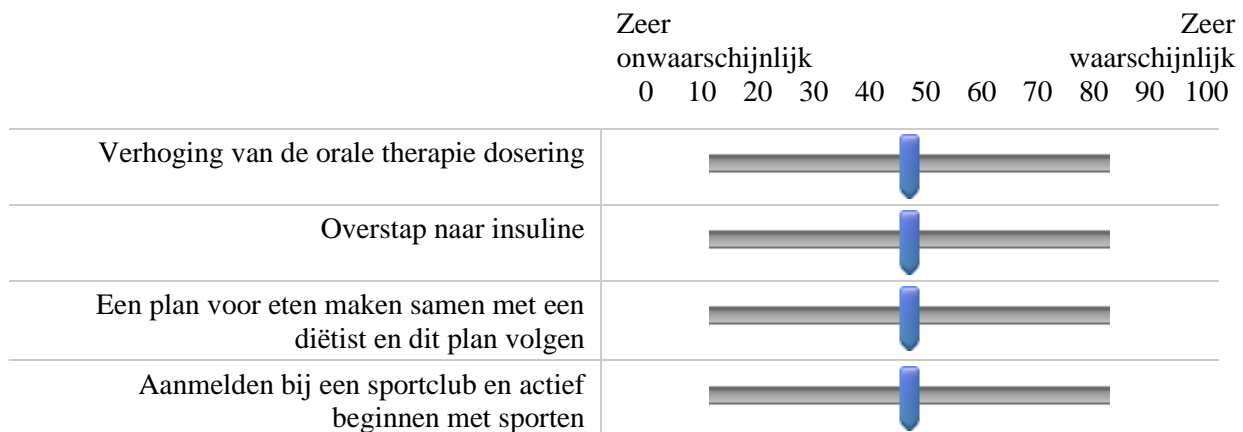
Vignet Deel 3: behandelconsult

[Tom/Elena] krijgt de diagnose van diabetes mellitus type 2. Tien jaar later is [zijn/haar] HbA1c 75 mmol/mol ondanks gebruik van metformine (2000 mg/d) en een DPP-4 inhibitor. [Zijn/Haar] BMI is nog steeds 29. [Hij/Zij] sport niet en heeft [zijn/haar] eetpatroon niet veranderd. [Hij/Zij] heeft 5 jaar geleden ook een diagnose van coronair lijden gekregen. U overweegt insuline therapie, maar [Tom/Elena] wil niet naar insuline overstappen vanwege [zijn/haar] angst voor naalden.

Kies, in de volgorde van prioriteit, welke adviezen u aan [Tom/Elena] zou geven. U kunt dit doen door op de adviezen te klikken en deze in de juiste volgorde te slepen.

- _____ Verhoging van de orale therapie dosering (1)
- _____ Overstap naar insuline (2)
- _____ Een plan voor eten maken samen met een diëtist en dit plan volgen (3)
- _____ Aanmelden bij een sportclub en actief beginnen met sporten (4)
- _____ Motiverende gespreksvoering (5)

Hoe groot schat u de kans dat [Tom/Elena] deze adviezen zal volgen?



Bijlage 5: Woordenlijst van de impliciete associatietaak (IAT) voor de wetenschappelijke studie naar onbewuste vooroordelen

Woordenlijst targets (mannen- en vrouwenamen):

Mannennamen:	Vrouwenamen:
Lucas	Emma
Thomas	Anna
Adam	Lotte
Mathijs	Eva
Ruben	Tessa

Woordenlijst categorieën:

IAT 1: woorden geassocieerd met gezond en ongezond gedrag:

Gezond	Ongezond
Fruit	Chocolade
Groente	Snoep
Salade	Gebak
Fitness	Bankhangen
Sporten	Luieren

IAT 2: woorden geassocieerd met communicatiestijlen:

Expressief	Stoicijns
Alert	Terughoudend
Signalerend	Onbewogen
Uitsprekend	Gereserveerd
Open	Afwachtend
Gevoelig	Gesloten