

Zelfzorginterventies bij diabetes mellitus type 2

Promotie 2010

Nanno Kleefstra

Samenvatting

De vraag, die aan dit proefschrift ten grondslag ligt, is, hoe effectief is een aantal zelfzorginterventies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 (T2DM). De interventies die zijn onderzocht zijn chroom- en kaneelsupplementen, een apparaat met als doel om de bloeddruk te verlagen en zelfcontrole van bloedglucosewaarden met behulp van een bloedglucosemeter, specifiek bij patiënten met T2DM die daarvoor geen insuline gebruiken. De huidige richtlijnen betreffende T2DM adviseren verschillende interventies (indien van toepassing): het stoppen met roken, het beperken van de alcoholconsumptie tot 2 eenheden per dag, het intensiveren van lichaamsbeweging, het verminderen van het lichaamsgewicht, het beperken van natriumname en het gezonder gaan eten. Naast deze 'actieve' interventies, komen patiënten in aanraking met een overmaat aan andere mogelijkheden om zelf iets aan hun diabetes te doen, zoals ook 'passieve' vormen van zelfzorginterventies. Een selectie van populaire voorbeelden hiervan is onderwerp van studie geweest en onderdeel van het voorliggende proefschrift. De verschillende hoofdstukken zullen in het kort hieronder worden besproken.

CHROOM

De eerste interventie, die is onderzocht, is trivalent chroom. In hoofdstuk 2 wordt de achtergrond van de mogelijke werking, die chroom zou kunnen hebben bij patiënten met T2DM besproken. In een onderzoek bij dieren en één individueel geval, bleek afwezigheid van chroom in de voeding te leiden tot het ontstaan van T2DM, omdat er ernstige insulineresistentie optrad (1,2). Suppletie met chroom leidde bij de dieren en de individuele patiënte uiteindelijk tot een normoglycemie zonder het gebruik van bloedglucoseverlagende middelen. Op cellulair niveau is duidelijk geworden dat chroom een rol speelt bij de glucose homeostase (3). De oligopeptide 'apo-chromoduline' (ook bekend als 'apo-low-molecular-weight chromium-binding substance') is belangrijk voor de activatie van de insuline receptor. Voor een deel is de activatie van de insuline receptor afhankelijk van het aantal chroomionen dat gebonden is aan dit eiwit (er zijn 4 mogelijke bindingsplaatsen). De activatie kan tot een 8-voudige toename van de insuline receptor activatie leiden bij maximale chroombinding aan 'apo-chromoduline' (4). Uit een gerandomiseerde, gecontroleerde studie bij Chinese mensen met T2DM (gepubliceerd in 1997) kwamen de eerste, zeer bemoedigende resultaten naar voren wat betreft het effect van chroom op de glucose regulatie (5). In vergelijking met de placebogroep, daalde het HbA1c in de groep die chroompicolinaat gebruikte met bijna 2 procentpunten. Studies bij mensen zonder diabetes lieten ook zien dat chroomsuppletie kan leiden tot een geringe gewichtsreductie (6). Op basis van de studie in China werd een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie opgezet bij insulineresistente patiënten met T2DM met een slechte glucose regulatie (zie hoofdstuk 3). De patiënten stonden onder behandeling in de tweede lijn en gebruikten minimaal 50 eenheden insuline per dag. Zestig patiënten werden geselecteerd, waarvan 53 werden gerandomiseerd in een groep die 1000 microgram chroom, 500 microgram chroom, of een placebo kreeg gedurende een periode van 6 maanden. Het HbA1c was aan het begin van de studie 9,5% en daalde gemiddeld met 0,3 tot 0,5% in de verschillende groepen. Er werden tussen de verschillende groepen geen significante verschillen gevonden (1000 microgram versus placebo: 0,0%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): -0,8 tot 0,8). Verder werden er ook geen verschillen gevonden wat betreft het gewicht, de bloeddruk of de vetspectrumwaarden.

Een tweede studie werd opgezet om te onderzoeken of de resultaten van de eerste studie gerepliceerd zouden kunnen worden (zie hoofdstuk 4). Vanwege vermeende mutagene bijwerkingen van chroompicolinaat werd dit preparaat tijdelijk van de markt gehaald. Daarom werd een andere chroomverbinding gebruikt voor de tweede studie, namelijk organisch gebonden trivalent chroom in

gist. Aan deze gerandomiseerde dubbelblinde, placebogecontroleerde studie namen 57 patiënten met T2DM deel gedurende een periode van 6 maanden. Patiënten kregen of 400 microgram chroom of placebo. De patiënten in deze studie werden in de eerste lijn behandeld met orale, bloedglucoseverlagende middelen en hadden een HbA1c aan het begin van de studie van 7,0% tot 8,5%. Betreffende HbA1c, lichaamsgewicht, bloeddruk, insulineresistentie, lichaamsvet en vetspectrum werden na 6 maanden geen verschillen gevonden tussen de interventie- en de controlegroep. Ten opzichte van placebo steeg het HbA1c in de interventie groep met 0,24% (95% BI: -0,06 tot 0,54). Hoofdstuk 5 is een reactie op een systematische review die in 2007 is gepubliceerd in het tijdschrift 'Diabetes Care'. In deze review, waarin de studie beschreven in hoofdstuk 4 nog niet was geïnccludeerd, werd geconcludeerd dat chroomsuppletie het HbA1c kan verlagen met 0,6%. Een subanalyse, specifiek bij westerse patiënten of bij studies van goede methodologische kwaliteit, ontbrak. Het beschreven gunstige effect kan voornamelijk worden verklaard door de eerder genoemde studie (van slechte methodologische kwaliteit) bij Chinese patiënten (5). In een reactie van de auteurs van de review op onze brief, presenteerden zij een subanalyse waarin de Chinese studie werd geëxcludeerd. De veronderstelde verbetering, wat betreft het HbA1c, veroorzaakt door chroom suppletie daalde daarbij van 0,6% naar 0,3%. Echter, bij een subanalyse bij alleen westerse studies was de daling van het nuchtere glucose van 0,5 mmol/l bij T2DM patiënten, gesuppleerd met chroom ten opzichte van placebo, niet significant. Er werden helaas geen resultaten gepresenteerd betreffende het HbA1c.

De auteurs van de review hebben in Medline een zoekactie uitgevoerd tot 8 augustus 2006. Om in staat te zijn de discussie en samenvatting aan te vullen met meer recente gegevens werd de volgende zoekactie in de Medline databasis uitgevoerd (27 augustus 2009): ((chromi* OR "Chromium"[MeSH]) AND (diabeti* OR diabete* OR diabeto* OR "Diabetes Mellitus"[MeSH])) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) De zoekactie leverde 46 aanvullende literatuurreferenties op. Na het lezen van de titels en samenvattingen bleven er 5 referenties van mogelijk geschikte studies over, exclusief de studie beschreven in hoofdstuk 4 (7-11). De eerste studie was een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 30 Taiwanese patiënten met T2DM. Deze patiënten werden in drie groepen verdeeld, namelijk een groep die placebo, een groep die 1000 microgram chroom (chroom gist) en een groep die 1000 microgram of chroom in combinatie met vitamine C and vitamine E ontving. Het HbA1c daalde significant in de groep die chroom ontving van 10,2% (standaard deviatie (SD) 0,5) naar 9,5% (SD 0,2). Helaas werden er geen placebogecontroleerde analyses uitgevoerd. Echter, in de placebogroep steeg het HbA1c met 0,1%. De overige 4 studies hadden geen interventie groep die alleen chroom ontving.

KANEEL

Hoofdstuk 6 bestaat uit een literatuurstudie die de effecten van kaneel op de glucose regulatie bespreekt. Hoewel de mogelijke rol van kaneel in de glucose homeostase niet geheel duidelijk is, zijn er wel twee mechanismen beschreven waarbij kaneel zou leiden tot een verhoogde insuline receptor activiteit en een stimulatie van de glycogeen synthese (12,13). Vele dierstudies, die zijn uitgevoerd, hebben laten zien dat kaneel tot een verbetering van de glucose regulatie leidt. In tegenstelling tot de bevindingen bij de dierstudies, is bij de 5 studies uitgevoerd bij mensen (waarvan 3 bij T2DM), slechts bij één placebogecontroleerde studie een gunstig effect van kaneel op de nuchtere glucoseconcentratie gevonden (14). Deze studie werd uitgevoerd in Pakistan. Helaas hebben de onderzoekers geen HbA1c gemeten. Bovendien hebben zij, ondanks opvallende verschillen in nuchtere glucosewaarden aan het begin van de studie (variërend van 11,4 mmol/l tot 16,7 mmol/l), geen correctie uitgevoerd voor deze verschillen in hun analyses, noch hebben zij placebogecontroleerde analyses verricht. Om voor dit proefschrift ook recente literatuur mee te kunnen nemen, werd de zoekactie, zoals in hoofdstuk 6 beschreven, opnieuw uitgevoerd op 27 augustus 2009. Hierbij werden 44 nieuwe referenties gevonden. Na het lezen van de titels en samenvattingen, bleven een systematische review en 7 studies over waarin het effect van kaneel bij mensen met T2DM werd onderzocht (15-22). Drie studies hadden een openlabel studieopzet, waarbij onderzocht werd wat eenmalige inname van kaneel voor effecten zou hebben op de postprandiale

glucosewaarden (15,16,22). Eén studie was uitgevoerd in Groot-Brittannië bij 8 gezonde mannen. Dit was een enkelblind, placebogecontroleerd, cross-over onderzoek, waarin deze mannen 3 gram kaneel innamen voor een periode van 14 dagen (18). Er werden geen verschillen gevonden in postprandiale glucoseconcentraties. In een andere studie, uitgevoerd in de VS bij 22 mensen zonder diabetes, maar met nuchtere glucosewaarden tussen de 5,6 en 6,9 mmol/l, werd in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie 500 mg kaneel extra per dag gedurende 12 weken vergeleken met placebo (17). In de kaneelgroep daalde de nuchtere glucosewaarde significant van 6,5 mmol/l naar 5,9 mmol/l, terwijl in de placebogroep deze waarde steeg van 6,2 mmol/l naar 6,3 mmol/l. Helaas is er geen correctie verricht voor het verschil in de waarden aan het begin van de studie tussen de groepen. Twee studies zijn er gevonden, die bij patiënten met T2DM zijn uitgevoerd (20,21). De eerste is een enkelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 60 patiënten in Thailand (20). Het verschil van 0,2% in HbA1c dat werd gevonden in het voordeel van de kaneel behandelde groep was statistisch niet significant. De tweede studie werd uitgevoerd bij 60 patiënten in de VS en had een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd karakter (21). De patiënten in de interventiegroep kregen 1 g kaneel oraal per dag voor de duur van drie maanden. In de interventiegroep steeg het HbA1c van 7,2% naar 7,4%, in vergelijking met een stijging van 7,1% naar 7,2% in de placebogroep (geen significant verschil). In de systematische review, waarin de Thaise studie niet was geïncludeerd, liet de meta-analyse een effect van kaneel ten opzichte van placebo zien op de nuchtere glucosewaarden van -1,0 mmol/l (95% BI: -2,6 tot 0,7) en op het HbA1c van 0,01% (95% BI: -0,20 tot 0,22) (11).

ADEMHALINGSOEFENINGEN

Hoofdstuk 7 en 8 bevatten twee studies waarin de effecten van ademhalingsoefeningen met behulp van een apparaat (Resperate®) op de bloeddruk werd onderzocht. De achtergrond van de werkzaamheid van de Resperate® is, dat door het langzaam en regelmatig ademen de hartslagvariabiliteit toeneemt, waarmee de baroreflex gevoeligheid ook zou toenemen. De verbeterde autonome functie die hierdoor ontstaat wordt gezien als een belangrijke factor in het verbeteren van hypertensie (24,25). De eerste studie is een gerandomiseerde enkelblinde gecontroleerde studie. Hierin werden 30 mensen met T2DM geïncludeerd met een systolische bloeddruk tussen de 140 en 160 mm Hg gedurende een periode van 8 weken. Een groep kreeg de Resperate® en de andere groep een discman met muziek. Hen werd gevraagd de ademhalingsoefeningen te volgen, dan wel muziek te luisteren gedurende 15 minuten per dag. De Resperate® helpt bij het vertragen van de ademhaling door in het bijzonder de muzikale tonen die de expiratie begeleiden heel langzaam te verlengen. Tussen de interventiegroep en controle groep werd na 8 weken geen verschil gevonden in zowel bloeddruk (zowel thuis door de patiënten zelf als door de onderzoeker gemeten), als kwaliteit van leven parameters. Het verschil in systolische bloeddruk, als gemeten door de onderzoeker tussen de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep was 4.7 mm Hg (95% BI: -2,3 tot 11,7). Het begeleidende, redactionele commentaar in het tijdschrift waar deze studie is gepubliceerd, gaf aan dat het niet meten van de autonome functie, of daar een afgeleide van, een belangrijke beperking van onze studie was (26). Een hoge prevalentie autonome dysfunctie zou een oorzaak kunnen zijn voor een niet gevonden verschil tussen de studiegroepen.

Dit heeft mede geleid tot het opzetten van een tweede studie, zoals gepresenteerd in hoofdstuk 8. De opzet van deze studie is in essentie hetzelfde, echter in deze studie werden mensen zonder diabetes geïncludeerd. Ook de resultaten waren in essentie hetzelfde. Het verschil in systolische bloeddruk als gemeten door de onderzoeker tussen de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep was -4.2 mm Hg (95% BI: -12.4 tot 3.9).

Hoofdstuk 9 is een beschouwing van de literatuur betreffende dit onderwerp. In de literatuur zijn twee studies gevonden die bij mensen met T2DM de Resperate® hebben onderzocht. Een van deze studies is in hoofdstuk 7 beschreven. De andere studie is uitgevoerd door de fabrikant van de Resperate® in Israël. De conclusie van dit onderzoek was dat de systolische bloeddruk in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep significant daalde met 11,7 mm Hg (27). Wij hebben bij beide studies tevens naar de methodologische kwaliteit gekeken en hebben geconcludeerd dat de Israëlische studie van slechte methodologische kwaliteit was. Bij patiënten zonder

diabetes is er maar één studie van goede methodologische kwaliteit die een significant gunstig effect heeft gevonden van de Resperate® ten opzichte van de controle groep, namelijk een verschil in systolische bloeddruk van 4,6 mm Hg. Een update van de zoekstrategie leverde geen nieuwe studies op (31 augustus 2009).

ZELFCONTROLE VAN BLOEDGLUCOSEWAARDEN

Dat zelfcontrole van bloedglucosewaarden bij patiënten met diabetes, die insuline gebruiken, een gunstig effect heeft op onder andere de glycemische regulatie is bekend (28). Op basis van de gemeten waarden, kunnen leefstijl en insulinedoseringen worden aangepast en hypoglycemieën worden gedetecteerd. Het is echter onduidelijk wat de effecten van zelfcontrole zijn op de glycemische regulatie bij patiënten met T2DM die daarvoor geen insuline gebruiken (29).

In hoofdstuk 10 staat een reactie op een systematische review gepubliceerd in het tijdschrift 'Diabetes Care' in 2005. Dezelfde review werd gelijktijdig gepubliceerd in de 'Cochrane Library' (30). In het tijdschrift 'Diabetes Care' concludeerden de auteurs dat het HbA1c significant daalde met 0,39% als gevolg van de zelfcontrole, terwijl zij in de Cochrane concludeerden dat zelfcontrole misschien tot een verbetering kan leiden. Juist vanwege methodologische problemen werd in de Cochrane publicatie geen meta-analyse verricht, welke wel werd uitgevoerd in de 'Diabetes Care' publicatie. Een belangrijke oorzaak voor de methodologische problemen was een slechte methodologische kwaliteit van de meeste tot op dat moment gepubliceerde studies. In de discussie, naar aanleiding van onze reactie, concludeerde de hoofdredacteur van 'Diabetes Care': "Naar mijn mening, laat het beschikbare bewijs tot op heden niet zien dat zelfcontrole van bloedglucosewaarden leidt tot een verbetering van het HbA1c." (31).

Dit motiveerde ons tot het opzetten van een gerandomiseerde studie, welke is beschreven in hoofdstuk 11. Het was een 1 jaar durende gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarin 41 T2DM patiënten werden gerandomiseerd over twee groepen. Een groep werd gevraagd zelfcontrole uit te voeren en de andere groep continueerde zijn of haar gebruikelijke zorg. Zelfcontrole bestond uit het twee dagen per week bepalen van een nuchtere en 3 postprandiale glucosewaarden (waarvan een dag in het weekend). De deelnemende patiënten hadden bij het begin een HbA1c tussen de 7,0% en 8,5% en hadden als bloedglucoseverlagende medicatie 1 of 2 orale middelen.

Het verschil in HbA1c tussen de groepen na 1 jaar was -0.05% (95% BI: -0.51, 0.41). Tevens werden metingen verricht aangaande de kwaliteit van leven, tevredenheid van de behandeling en diabetes gerelateerde symptomen. Betreffende deze parameters werden er tussen de twee groepen geen verschillen gevonden, behalve op een dimensie van de SF-36 (een kwaliteit van leven vragenlijst). Op een schaal van 0 tot 100, verslechterde de dimensie gezondheidsverandering in de zelfcontrolegroep ten opzichte van de controlegroep met 12.0 (95% BI: -20.9 tot -3.1). De dimensie gezondheidsverandering

bestaat uit 1 vraag met vijf mogelijke antwoorden, waarbij de vraag als volgt luidt: "Hoe beoordeelt u nu uw gezondheid over het algemeen, vergeleken met een jaar geleden?". De conclusie van onze studie was dat zelfcontrole geen gunstige effecten had op de glycemische regulatie, en dat het de gezondheidsperceptie verslechterde. Hoofdstuk 12 is een literatuurstudie, waarin in Medline systematisch is gezocht naar studies die het effect van zelfcontrole bij niet insulinegebruikende T2DM patiënten hebben onderzocht. Tevens zijn de referenties van de gevonden studies en reviews doorzocht op potentiële, aanvullende studies. Na de Cochrane publicatie, die eerder is besproken (hoofdstuk 10), zijn er maar 5 studies gepubliceerd van goede methodologische kwaliteit van de, in totaal 9 gevonden studies. Een van deze studies vond een gunstig effect van zelfcontrole ten opzichte van de controlegroep op het HbA1c, namelijk -0,24% (95% BI: -0,45 tot -0,03). In de andere 4 studies varieerden de gemiddelde niet significante verschillen van 0,0% tot 0,2% in het voordeel van zelfcontrole. Al met al verbetert zelfcontrole de glycemische regulatie niet. In vier van de gevonden studies werd kwaliteit van leven gemeten, waarvan twee studies van slechte en twee studies van goede methodologische kwaliteit. Bij de eerste twee studies was er een studie die een verbetering liet zien in een enkele kwaliteit van leven parameter in de zelfcontrolegroep ten opzichte van de controlegroep, en de andere studie liet geen veranderingen zien. In de twee studies van goede methodologische kwaliteit, werd verslechtering gezien van een paar kwaliteit van leven parameters in de zelfcontrolegroep ten opzichte van controlegroep. Deze resultaten bevestigen de resultaten zoals

gevonden in onze studie (hoofdstuk 11) en geven aan dat het gebruik van de bloedglucosemeter bij mensen met T2DM, die daarvoor geen insuline gebruiken, niet zinvol is om de glycemische regulatie te verbeteren. De conclusie van mijn dissertatie is dat er geen bewijs is dat het gebruik van de vier onderzochte interventies, te weten chroomsupplementen, kaneelsupplementen, een apparaat dat met behulp van ademhalingsoefeningen beoogt de bloeddruk te verlagen, en zelfcontrole van bloedglucosewaarden, leidt tot een verbetering in de behandeling van westerse patiënten met T2DM. Voor wat de zelfcontrole betreft geldt dat specifiek voor de groep T2DM patiënten die geen insuline gebruiken.

REFERENTIES

1. Schwarz K, Mertz W. Chromium(III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 2003;85:292-5
 2. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531-8
 3. Sun Y, Ramirez J, Woski SA, Vincent JB. The binding of trivalent chromium to low-molecular-weight chromium-binding substance (LMWCr) and the transfer of chromium from transferrin and chromium picolinate to LMWCr. *J Biol Inorg Chem* 2000;5:129-36
 4. Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382-5
 5. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1786-91
 6. Pittler MH, Stevinson C, Ernst E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomised trials. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:522-9
 7. Lai MH. Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium combined with vitamin C and e supplementation for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr.* 2008 Nov;43(3):191-8.
 8. Albarracin C, Fuqua B, Geohas J, Juturu V, Finch MR, Komorowski JR. Combination of chromium and biotin improves coronary risk factors in hypercholesterolemic type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind randomized clinical trial. *J Cardiometab Syndr.* 2007 Spring;2(2):91-7.
 9. Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL, Goldfine ID. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 Jan-Feb;24(1):41-51.
 10. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci.* 2007 Mar;333(3):145-53.
 11. Singer GM, Geohas J. The effect of chromium picolinate and biotin supplementation on glycemic control in poorly controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Dec;8(6):636-43.
 12. Jarvill-Taylor KJ, Anderson RA, Graves DJ. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:327-36.
 13. Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, et al. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signalling. *Horm Res.* 1998;50:177-82.
- Chapter 16
176
14. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3215-8.
 15. Solomon TP, Blannin AK. Changes in glucose tolerance and insulin sensitivity following 2 weeks of daily cinnamon ingestion in healthy humans. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Apr;105(6):969-76.
 16. Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Holst JJ, Darwiche G, Almér LO. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety,

and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulinotropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):815-21.

17. Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Mendel RW, Landis J, Anderson RA. Effects of a water-soluble cinnamon extract on body composition and features of the metabolic syndrome in pre-diabetic men and women. *J Int Soc Sports Nutr.* 2006 Dec 28;3:45-53.

18. Solomon TP, Blannin AK. Effects of short-term cinnamon ingestion on in vivo glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Nov;9(6):895-901.

19. Baker WL, Gutierrez-Williams G, White CM, Kluger J, Coleman CI. Effect of cinnamon on glucose control and lipid parameters. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):41-3.

20. Suppakitiporn S, Kanpaksi N, Suppakitiporn S. The effect of cinnamon cassia powder in type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2006 Sep;89 Suppl 3:S200-5.

21. Blevins SM, Leyva MJ, Brown J, Wright J, Scofield RH, Aston CE. Effect of cinnamon on glucose and lipid levels in non insulin-dependent type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Sep;30(9):2236-7.

22. Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér LO. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1552-6.

23. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2000 Jun;13(6 Pt 2):112S-122S.

24. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, Forleo C, Rizzon P. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res.* 1998 May;38(2):332-9.

25. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Oct;283(4):R815-26.

26. Parati G, Carretta R. Device-guided slow breathing as a non-pharmacological approach to antihypertensive treatment: efficacy, problems and perspectives. *J Hypertens.* 2007 Jan;25(1):57-61.

27. Schein MH, Gavish B, Baevsky T, Kaufman M, Levine S, Nessing A, Alter A. Treating hypertension in type II diabetic patients with device-guided breathing: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens.* 2009 May;23(5):325-31.

28. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(7):1761-1773.

Samenvatting

177

29. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18(2):CD005060.

30. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1510-7.

31. Davidson MB. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: response to Welschen et al. and Kleefstra et al. *Diabetes Care.* 2005 Oct;28(10):2597; author reply 2597-8.