

¹⁶ Guillebaud J. Advising women on which pill to take. *BMJ* 1995;311:1111-2.

¹⁷ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anwendungsbeschränkungen für orale Kontrazeptiva angeordnet. Pressemitteilung 6 november 1995.

¹⁸ Stricker BHCh. 'De pil' bij de drogist: ongunstig voor veilig gebruik van geneesmiddelen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:2504-5.

Aanvaard op 13 november 1995

De waarde van de orale glucosetolerantietest voor de diagnostiek van diabetes mellitus, gestoorde glucosetolerantie en insulineresistentie*

R.P.STOLK, T.J.ORCHARD EN D.E.GROBBEE

Diabetes mellitus wordt gekenmerkt door een chronische verhoging van de glucosespiegel. Een enkele meting van de glucosespiegel is echter niet altijd voldoende om de diagnose te stellen. Vooral voedselinname heeft een sterke invloed op de bloedspiegels van glucose en van de hormonen die het glucosemetabolisme beïnvloeden. Om dit te vermijden wordt meestal bloed afgenomen als de patiënt nuchter is, zodat de glucosespiegels vergelijkbaar zijn met eerdere metingen en met de waarden bij andere patiënten. Voor een nauwkeuriger en gevoeliger meting van het glucosemetabolisme is de orale glucosetolerantietest (OGTT) ontwikkeld, met name voor patiënten zonder duidelijke symptomen. Meer dan tien jaar geleden heeft de World Health Organization (WHO) richtlijnen opgesteld voor de OGTT, gebaseerd op een glucosedrank van 75 g.¹ Deze zijn nu algemeen aanvaard (tabel). Voor de diagnose van zwangerschapsdiabetes worden afwijkende criteria gebruikt.²

In de klinische praktijk wordt de OGTT echter veelal gezien als een omslachtig, tijdrovend en patiënt-onvriendelijk onderzoek. Als men de diagnose 'diabetes mellitus' overweegt bij personen met karakteristieke klachten (variërend van dorst en veel urineren tot ketoacidotisch coma) of bij personen met diabetescomplicaties is de op een willekeurig tijdstip bepaalde glucosespiegel meestal duidelijk verhoogd. Het nut van de OGTT voor de diagnose 'diabetes mellitus' is bij deze patiënten gering. Daarentegen wordt in screeningsprogramma's, klinisch onderzoek en epidemiologisch bevolkingsonderzoek gewoonlijk de OGTT gebruikt voor het stellen van de diagnose 'diabetes mellitus'.

In dit commentaar bespreken wij het gebruik van de OGTT voor de diagnostiek van diabetes mellitus, gestoorde glucosetolerantie en insulineresistentie in de klinische praktijk en in epidemiologisch onderzoek.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Diabetes Care* (1995;18:1045-9) met als titel 'Why use the oral glucose tolerance test?'.

Erasmus Universiteit, Instituut Epidemiologie en Biostatistiek, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Dr.R.P.Stolk, arts-epidemioloog; prof.dr.D.E.Grobbee, klinisch epidemioloog.

Graduate School of Public Health, department of Epidemiology, Pittsburgh (Pa.), USA.

Prof.dr.T.J.Orchard, epidemioloog.

Correspondentie-adres: dr.R.P.Stolk.

Zie ook het artikel op bl. 2558.

DE DIAGNOSE 'DIABETES MELLITUS' IN DE KLINISCHE PRAKTIJK

Het stellen van de diagnose 'diabetes mellitus' is vooral belangrijk om het risico op complicaties te verkleinen, en niet zozeer om de ziekte zelf te behandelen. In een recent onderzoek bij een groep Pima-indianen (zonder diabetes mellitus bij aanvang van het onderzoek) bleken de nuchtere glucosespiegel, de 2-uursglucosespiegel (2 h na de glucosetoediening) en het geglycosyleerde hemoglobine (HbA_{1c}) alle goede voorspellers voor het optreden van diabetes mellitus en microvasculaire diabetescomplicaties (retinopathie en nefropathie).³

Mede op basis van deze resultaten is het in de klinische praktijk niet nodig om de OGTT te gebruiken in de diagnostiek van diabetes mellitus. De WHO-richtlijnen geven aan dat bij de aanwezigheid van klachten de diagnose gesteld kan worden op een enkele (nuchtere of niet-nuchtere) glucosespiegel. Dit komt ook tot uiting in klinische richtlijnen, bijvoorbeeld de standaard 'Diabetes mellitus type II' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Hierin wordt zowel de nuchtere capillaire glucosespiegel ($\geq 6,7$ mmol/l, vergelijkbaar met 7,8 mmol/l in veneus plasma) als de capillaire glucosespiegel ($\geq 11,1$ mmol/l) 2 h na een niet-gestandaardiseerde orale glucosebelasting gebruikt.⁴ De diagnose 'diabetes mellitus' wordt gesteld bij één verhoogde glucosespiegel en de aanwezigheid van klachten of bij tweemaal een verhoogde glucosespiegel. Glycosurie wordt in de NHG-standaard nog genoemd als aanwijzing voor een abnormale glucosetolerantie; het is echter aan te raden dit, samen met het gebruik van de glucosebelasting, in een volgende versie van de standaard te laten vervallen.

DE DIAGNOSE 'DIABETES MELLITUS' IN EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

Het aantal epidemiologische onderzoeken naar diabetes mellitus en diabetescomplicaties neemt gestaag toe. Gewoonlijk wordt in deze onderzoeken de OGTT gebruikt. Volgens de WHO-richtlijnen is dan alleen de 2-uurswaarde voldoende voor het stellen van de diagnose. Bij het vergelijken van een aantal glykemische maten blijkt

Criteria voor de diagnose 'diabetes mellitus' en 'gestoorde glucosetolerantie' gebaseerd op de orale glucosetolerantietest volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie¹

tijdstip	glucosespiegel in veneus plasma (in mmol/l)		
	diabetes mellitus	gestoorde glucose-tolerantie	normale glucose-tolerantie
nuchter	≥ 7,8	< 7,8	< 7,8
2 h na glucosebelasting*	≥ 11,1	7,8-11,1	< 7,8

*De glucosebelasting bestaat uit toediening van 75 g glucose.

de 2-uurswaarde inderdaad de beste indicator voor de aanwezigheid van diabetes mellitus.⁵

De OGTT is een niet-fysiologische glucosebelasting met een vrij hoge binnen-persoonvariabiliteit wat de uitslag betreft. Dit kan veroorzaakt worden door een groot aantal factoren, zoals het eetpatroon en lichamelijke activiteit in de dagen voor het onderzoek, het gebruik van cafeïne, roken en geneesmiddelen en eventueel aanwezige spanning. Van de personen met een gestoorde glucosetolerantie bij de eerste test wordt bij een tweede OGTT bij niet meer dan 40-60% gestoorde glucosetolerantie of diabetes mellitus vastgesteld.^{6,7} Desondanks zijn de 2-uursglucose- en -insulinespiegels belangrijke risico-indicatoren voor diabetescomplicaties en hart- en vaatziekten, zelfs als deze slechts eenmaal zijn gemeten.⁸

Door de tweede glucosebepaling van de OGTT aan te houden wordt de diagnose 'diabetes mellitus' vaker gesteld dan bij een enkele (nuchtere) glucosespiegel. Als de meest gebruikte diagnostische meting in de klinische praktijk (nuchtere glucosespiegel) wordt vergeleken met de meest gebruikte methode in epidemiologisch onderzoek (OGTT), is de conclusie dat vrijwel alle patiënten met klinische diabetes ook gediagnostiseerd worden in epidemiologisch onderzoek, maar dat er bijna evenveel nieuwe patiënten opgespoord worden die geen verhoogde nuchtere glucosespiegel hebben.

DE DIAGNOSE 'GESTOORDE GLUCOSETOLERANTIE' EN 'INSULINERESISTENTIE'

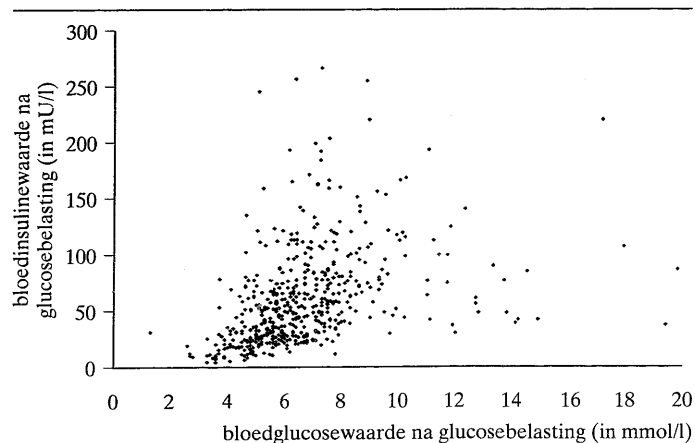
Gestoorde glucosetolerantie ('impaired glucose tolerance') wordt bepaald op basis van de 2-uurswaarde van de OGTT (zie de tabel). Deze aanduiding werd ingevoerd voor personen met een milde stoornis van het glucosemetabolisme. Personen met een gestoorde glucosetolerantie hebben in het algemeen een verhoogde insulinespiegel en een verhoogde kans op diabetes mellitus, hetgeen tot uiting komt in de nu obsoleete term 'prediabetes'. Uit vervolgonderzoeken blijkt dat de feitelijke conversie naar diabetes mellitus 1,5 tot 4% per jaar bedraagt.^{9,10} Een andere reden voor het opsporen van gestoorde glucosetolerantie is dat deze gepaard gaat met toegenomen risico op hart- en vaatziekten.¹¹

Insulineresistentie vormt waarschijnlijk de primaire stoornis van een cluster van cardiovasculaire risicofactoren ('syndroom X' of insulineresistentiesyndroom),¹² en gaat vooraf aan het optreden van niet van insuline af-

hankelijke diabetes mellitus (diabetes mellitus type II).¹³ De gouden standaard voor het meten van insulineresistentie is de zogenaamde 'glucose clamp'-techniek.¹⁴ Daarbij wordt via een infuus continu insuline toegediend. De glucosespiegel wordt door middel van een glucose-infuus op een constant niveau gehouden ('ge-clampt'). De hoeveelheid geïnfundeerde glucose is een maat voor de insulinegevoeligheid. In feite is insulineresistentie een verminderd vermogen om de glucosespiegel laag te houden met een normale insulinespiegel. Bij de betreffende personen is de glucosespiegel normaal of slechts gering verhoogd en blijft deze onder de grens van diabetes mellitus dankzij een verhoogde insulinespiegel. De stoornis wordt met name duidelijk als de insulinebehoefte hoog is, bijvoorbeeld na een orale glucosebelasting. De insulinespiegel wordt daarom vaak gebruikt als indicator van insulineresistentie; de nuchtere en 2-uursinsulinespiegel bieden goede maten voor insulineresistentie bij personen zonder diabetes mellitus.¹⁵

Een betere schatting van de insulineresistentie wordt verkregen door het gebruik van de verhouding van de 2-uursinsuline- en -glucosespiegel. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de gegevens van het ERGO-onderzoek, een bevolkingsonderzoek naar chronische ziekten bij ouderen.¹⁶ In de figuur worden de 2-uurswaarden van insuline en glucose gegeven van een steekproef van 500 personen zonder bloedsuikerverlagende medicijnen in de leeftijd 55 tot 75 jaar. De figuur toont dat een lage insulinespiegel ook voorkomt bij patiënten met een hoge glucosespiegel. Bij deze personen wordt de insulineresistentie niet gediagnostiseerd als alleen de insulinespiegel gebruikt wordt. De figuur laat ook zien dat sommige personen met diabetes mellitus (glucosespiegel ≥ 11,1 mmol/l) toch een hoge insulinespiegel hebben, hetgeen een korte duur van de ziekte suggereert, terwijl anderen een lage insulinespiegel hebben, passend bij een langer bestaande diabetes mellitus.

Het gebruik van zowel de nuchtere als de 2-uursglucosespiegel kan bijdragen aan het onderscheid tussen een stoornis van de β-cellen in de eilandjes van Langerhans



Glucose- en insulinespiegels 2 h na orale glucosebelasting in een steekproef van 500 deelnemers (55 tot 75 jaar) aan het 'Erasmus Rotterdam gezondheid en ouderen' (ERGO)-onderzoek, die geen bloedsuikerverlagende medicatie gebruikten.

en insulineresistentie. De orale glucosebelasting wordt voor het grootste deel uit het bloed verwijderd door insulinegevoelige weefsels, voornamelijk skeletspier. Dit verloopt gestoord bij insulineresistentie. Hierdoor hebben personen met alleen een stoornis van de β -cellen veelal een matig verhoogde 2-uursglucosespiegel ondanks een verhoogde nuchtere glucosespiegel. Daarentegen vertonen personen met insulineresistentie vooral een verhoogde 2-uursglucosespiegel.¹⁷ Bij diabetespatiënten zijn beide glucosespiegels verhoogd, hetgeen aangeeft dat beide afwijkingen aanwezig zijn.¹⁸

Bij elkaar genomen wijzen deze resultaten erop dat de OGTT, ofschoon niet nodig voor de klinische diagnose 'diabetes mellitus', gebruikt kan worden als (klinische) maat voor insulineresistentie. De klinische relevantie van insulineresistentie en gestoorde glucosetolerantie, alsmede het nut van behandeling, vormt op dit moment onderwerp van onderzoek.

BESCHOUWING

In de klinische praktijk wordt glucose-intolerantie geclassificeerd als aan- of afwezigheid van diabetes mellitus. Het is echter belangrijk te realiseren dat hyperglykemie en hyperinsulinemie de uitersten zijn van een continue verdeling, waarin elke grenswaarde voor afzonderlijke categorieën tamelijk arbitrair is. Bovendien houdt ook boven de diabetische grenswaarde een toename van de glucosespiegel verband met een toegenomen ernst van diabetische complicaties, zoals retinopathie¹⁹ en hart- en vaatziekten.²⁰ Bij personen zonder diabetes mellitus neemt het risico op diabetische complicaties, zowel micro- als macrovasculair, gestaag toe met een toename van de glucose-,²¹ HbA_{1c}-²² en insulinespiegel.²³ Met de OGTT kan diabetes mellitus worden opgespoord bij personen zonder duidelijke klachten. De genoemde gegevens wijzen erop dat subklinische stoornissen van het glucosemetabolisme prognostische waarde hebben, maar er zijn nog onvoldoende gegevens over het nut van detectie en behandeling van personen met asymptomatische diabetes mellitus.²⁴

Zoals gezegd is het belang van de OGTT voor de diagnose van diabetes mellitus in de klinische praktijk beperkt. De OGTT is echter wel belangrijk voor de diagnostiek van gestoorde glucosetolerantie en insulineresistentie. Hiermee kunnen personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten nauwkeuriger geïdentificeerd worden dan met een enkele glucosespiegel. Op dit moment is er echter geen adequate behandeling voor gestoorde glucosetolerantie of insulineresistentie beschikbaar. Wel blijken lichamelijke activiteit en gewichtsbeperving de gevoeligheid voor insuline gunstig te kunnen beïnvloeden.²⁵ Toekomstig onderzoek waarin de OGTT gebruikt wordt, zal wellicht duidelijk maken wat het aandeel van een gestoorde glucosetolerantie of insulineresistentie, en de eventuele behandeling hiervan, is bij het voorkomen of uitstellen van ziekte en complicaties.²⁴ Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot een betere plaatsbepaling van gestoorde glucosetolerantie en insulineresistentie in het risicoprofiel van cardiovasculaire ziekten. Vervolgens zouden preventiestrategieën ont-

wikkeld kunnen worden, zoals die reeds bestaan voor hypertensie en hypercholesterolemie.

Het onderzoek van dr. Stolk wordt ondersteund door het Diabetes Fonds Nederland.

LITERATUUR

- World Health Organization. Diabetes mellitus. WHO Tech Rep Ser 1985;727.
- Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes 1991;40 Suppl 2:197-201.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, et al. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. BMJ 1994;308:1323-8.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. Diabetes mellitus type II. Huisarts Wet 1989;32:15-8.
- Wingard DL, Sinsheimer P, Barrett-Connor EL, McPhillips JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diabetes Care 1990;13 Suppl 2:3-8.
- Forrest RD, Jackson CA, Yudkin JS. The abbreviated glucose tolerance test in screening for diabetes: the Islington Diabetes Survey. Diabet Med 1988;5:557-61.
- Eriksson KF, Lindgarde F. Impaired glucose tolerance in a middle-aged male urban population: a new approach for identifying high-risk cases. Diabetologia 1990;33:526-31.
- Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, Claude JR, Waret JM, et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15-years follow-up. Diabetologia 1991;34:356-61.
- Yudkin JS, Alberti KGMM, McLarty DG, Swai ABM. Impaired glucose tolerance. Is it a risk for diabetes or a diagnostic ragbag? BMJ 1990;301:397-402.
- Balkau B, Eschwège E. Repeatability of the oral glucose tolerance test for the diagnosis of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. Diabetologia 1991;34:201-2.
- Stengard JH, Tuomilehto J, Pekkanen J, Kivinen P, Kaarsalo E, Nissinen A, et al. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and mortality among elderly men - the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Diabetologia 1992;35:760-5.
- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-94.
- Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1994;343:91-5.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:E214-23.
- Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? Am J Epidemiol 1993;137:959-65.
- Hofman A, Boerlage PA, Bots ML, Breeijen JH den, Bruijn AM de, Grobbee DE, et al. De prevalentie van chronische ziekten bij ouderen; het ERGO-onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1975-8.
- O'Rahilly S, Hattersley A, Vaag A, Gray H. Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance: a self-fulfilling prophesy? Lancet 1994;344:585-9.
- Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? Diabetes 1994;43:735-40.
- Klein R, Klein BEK. Vision disorders in diabetes. In: Hamman RF, Harris MI, editors. Diabetes in America. Diabetes data compiled 1984. Bethesda, Md.: U.S. Public Health Service, 1985.
- Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K. Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. Diabetologia 1993;36:1175-84.
- Stolk RP, Vingerling JR, Jong PTVM de, Dielemans I, Hofman A, Lamberts SWJ, et al. Retinopathy, glucose, and insulin in an elderly population. The Rotterdam Study. Diabetes 1995;44:11-5.

- ²² Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA_{1c} with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41:202-8.
- ²³ Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992;15:1141-55.

- ²⁴ Knowler WC. Screening for NIDDM. Opportunities for detection, treatment, and prevention. *Diabetes Care* 1994;17:445-50.
- ²⁵ Feskens EJM, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. *Am J Epidemiol* 1994;140:350-60.

Aanvaard op 25 juli 1995

Reperfusetherapie bij het acute hartinfarct; met 'Dotter' gaat het vlotter

F.W.A. VERHEUGT

Het inzicht in de ontstaanswijze en de behandeling van het acute myocardinfarct heeft de laatste 15 jaar snelle en ingrijpende ontwikkelingen doorgemaakt. Trombotische afsluiting van een tevoren vernauwde kransslagader blijkt in de meeste gevallen de oorzaak van deze nog altijd veel slachtoffers eisende aandoening. De intracoronaire en later intraveneuze toepassing van thrombolytica heeft het mogelijk gemaakt in een vroeg stadium van het infarct de oorzakelijke trombus te doen oplossen met een beperking van de infarctgrootte, een verbetering van de restfunctie van de linker hartkamer en uiteindelijk een betere overleving tot gevolg. Begin jaren negentig zocht men intensief naar de optimale intraveneuze trombolytische benadering. Duidelijk kwam naar voren dat hoe eerder trombolytische behandeling wordt ingesteld, hoe beter de resultaten zijn. Vooral de relatief jonge patiënt met een groot voorwandinfarct heeft het meeste baat bij een zo vroeg mogelijke trombolytische behandeling.¹ Vroege intraveneuze trombolysie bij het hartinfarct heeft ongetwijfeld een grote bijdrage geleverd aan de steeds verder dalende ziekenhuissterfte door het acute hartinfarct.

Helaas komt niet elke patiënt in aanmerking voor trombolytische behandeling, vaak vanwege relatieve en absolute contra-indicaties. Vooral patiënten met een spontane of door geneesmiddelen veroorzaakte bloedingsneiging kan dikwijls geen trombolysie worden aangeboden. Medio jaren tachtig bleek ballonangioplastiek (Dotter-behandeling) van de kransslagaderen uitgevoerd in de eerste uren van het hartinfarct een uitstekend alternatief voor deze groep patiënten.² Deze invasieve behandeling in de vroege uren van het hartinfarct is logistiek mogelijk tegen een aanvaardbaar risico. Dezelfde gunstige resultaten werden gerapporteerd bij patiënten met acuut myocardinfarct die in cardiogene shock werden opgenomen.

De ervaring met vroege ballonangioplastiek bij het acute hartinfarct leidde ertoe dat men heeft getracht ballonangioplastiek toe te passen na intraveneuze trombolytische behandeling. Na trombolysie blijft namelijk dik-

Zie ook het artikel op bl. 2564.

wijls een belangrijke restvernauwing achter. Het routinematig uitvoeren van een ballonangioplastiek na trombolysie bleek evenwel niet zinvol en zelfs in sommige gevallen gevaarlijk.³

Zowel vroege trombolytische behandeling als ballonangioplastiek zonder trombolysie is derhalve een effectieve behandelingsstrategie van het acute hartinfarct. Het is dan ook niet verwonderlijk dat men beide behandelingen heeft vergeleken in gerandomiseerd onderzoek.

GERANDOMISEERD ONDERZOEK VAN TROMBOLYSIE EN BALLONANGIOPLASTIEK

De cardiologengroep in Zwolle heeft als één van de eerste in de wereld gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd en rapporteert daarover in dit tijdschriftnummer.⁴ Ruim 300 patiënten met een acuut hartinfarct, die in aanmerking kwamen voor trombolytische behandeling, kregen door het lot toegewezen of directe ballonangioplastiek zonder trombolysie of de gebruikelijke trombolytische behandeling in de vorm van intraveneuze toediening van streptokinase. De ziekenhuissterfte en de sterfte op de lange termijn waren beduidend en statistisch significant lager in de patiëntengroep die primair met een ballonangioplastiek werd behandeld in vergelijking tot de groep die intraveneuze streptokinase had gekregen. Ook kwamen er minder recidiefinfarcten voor in de eerste groep en was de restfunctie van de linker kamer beter. Zoals te verwachten, was de winst het grootst bij de patiënten met een groot myocardinfarct, meestal een voorwandinfarct. De kosten bleken op termijn voor beide behandelingsstrategieën vergelijkbaar.

De bevindingen van Liem et al. zijn in overeenstemming met ongeveer gelijktijdig uitgevoerd gerandomiseerd onderzoek in de V.S. met ruim 400 patiënten, waarbij trombolysie plaatsvond door middel van weefselplasminogeenactivator.⁵ De ziekenhuissterfte was ook hier in het voordeel van de directe ballonangioplastiek. Ook de linker-kamerrestfunctie was beter met de ballonbehandeling en de gevreesde intracraniale bloeding, die bij ongeveer 1% van de patiënten behandeld met

Academisch Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Prof.dr.F.W.A. Verheugt, cardioloog.