

# Transmurale Richtlijn Diabetes Mellitus Type 2

**VERSIE 3 – 2010**

**DIABETESPROGRAMMA MIDDEN-BRABANT**

De Transmurale richtlijn Diabetes Mellitus Type 2 geeft regionale richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van patiënten met Diabetes Mellitus type 2. Deze versie is gewijzigd ten opzichte van de tweede uitgave. De richtlijn is opgesteld door de expertisegroep van het Diabetesprogramma Midden-Brabant.

Leden expertisegroep:

G. van den Berg, klinisch biochemisch geneticus KCHL  
H. Berkelmans, diëtist Thebe Thuiszorg  
P. van den Broek, huisarts  
J. Lombarts, huisarts  
M. van der Mast, diëtist St. Elisabeth Ziekenhuis  
A. de Meere, apotheker  
M. Oomen, diabetesverpleegkundige TweeSteden ziekenhuis  
W. Oranje, internist TweeSteden ziekenhuis  
M. Rijnen, DVN  
C. Strik, diabetesverpleegkundige RCH

Voorzitter van de expertisegroep en medisch coördinator van het Diabetesprogramma:

J. Heijster, internist TweeSteden ziekenhuis

De expertisegroep houdt zich aanbevolen voor opmerkingen en suggesties ter verbetering.

Uw reactie naar:

Zorgnetwerk Midden-Brabant

T: 013-4657351

E: info@zmbn.nl

W: <http://www.zorgnetwerkmb.nl>

[Control+klik op het onderdeel om direct naar het onderwerp toe te gaan](#)

## Voorwoord

### Inleiding

- Epidemiologie
- Achtergronden
- Praktijkvoeringsaspecten

### Richtlijnen Diagnostiek

- Opsporing / vroegdiagnostiek
- Diagnostiek
- Vaststelling van Diabetes Mellitus
- Diabetes Mellitus Type1
- Risico-inventarisatie

### Richtlijnenbeleid

- Streefwaarden HbA1c
- Streefwaarden bloedglucoseregeling
- Educatie
- Dieetbehandeling

### Orale bloedglucoseverlagende middelen

- Beleid
- Tripletherapie
- Zwangerschap
- Ouderen
- Aanpak problematiek en reguliere controles bij oudere (80+) patient met Diabetes Mellitus
- Diabetes en vasten zoals tijdens de Ramadan
- Toelichting orale bloedglucoseverlagende medicatie uit het algoritme
- Toelichting subcutane bloedglucoseverlagende medicatie uit het algoritme
- Overige in Nederland verkrijgbare orale bloedglucoseverlagende middelen

### Insuline

- Beleid
- Toepassing van insulineschema's
- Bijregelschema insuline
- Randvoorwaarden insulinetherapie
- Pathofysiologische achtergronden
- Werkingsprofielen insuline

### Behandeling andere risicofactoren

- Roken
- Gewicht en buikomvang
- Bloeddruk
- Indicaties verwijzing 2<sup>e</sup> lijn
- Lipidenbeleid
- Plaats acetylsalicylzuur

### Controles

- Driemaandelijke controles
- Jaarlijkse controles
- Overzicht proces- en uitkomstenindicatoren

### Beleid bij intercurrente ziekten

### Consultatie en verwijzing

- Fundusfotografie
- Reizen
- Advies onderzoeken in het ziekenhuis
- Voetbeleid

## Verantwoording

## Voorwoord

Voor u ligt de derde versie van de Transmurale Regionale Richtlijn Diabetes Mellitus type 2 Midden-Brabant. Deze richtlijn is geactualiseerd en gewijzigd ten opzichte van de tweede versie regionale richtlijn Diabetes Mellitus type 2 (september 2005) en de NHG-standaard Diabetes mellitus type 2 (maart 2006). De richtlijn formuleert de medische behandelstandaard voor Diabetes Mellitus type 2 in Midden-Brabant. De richtlijn fungeert in het Diabetesprogramma Midden-Brabant als 'gouden standaard' voor de medische zorg voor personen met Diabetes Mellitus type 2.

De richtlijn bestaat uit een samenvatting, een bijlage, inclusief noten ter verantwoording, en de bijbehorende protocollen.

De expertisegroep benadrukt dat klinische beslissingen bij de diagnostiek en behandeling van personen met Diabetes Mellitus in principe gebaseerd moeten worden op wetenschappelijke evidentie<sup>1</sup>. Echter, de expertisegroep onderschrijft ook het belang van het patiëntenperspectief binnen deze klinische beslissingen.

Medische beslissingen worden in de praktijk gebaseerd op:

- wetenschappelijke inzichten (evidence), vervat in deze richtlijn,
- de situatie van de patiënt (prognose en context),
- en de voorkeuren van arts en patiënt.

In combinatie dienen deze te resulteren in 'the best clinical practice' voor de individuele patiënt. De behandeldoelen per individuele patiënt worden dan ook geformuleerd in de vorm van persoonlijke doelen voor die patiënt. Dit betekent dat, onder vergelijkbare medische omstandigheden en in het licht van hetzelfde bewijsmateriaal, artsen en patiënten soms verschillende beslissingen nemen. Dit betekent dus niet dat wanneer de streefwaarden zoals vermeld in de richtlijn niet bereikt worden er slechte zorg geboden is. Per patiënt dient gestreefd te worden naar een optimaal resultaat.

Ook benadrukken de opstellers het belang van een tijdige actualisering van deze richtlijn op basis van nieuwe wetenschappelijke evidentie in combinatie met de opgedane klinische ervaringen bij het gebruik van de richtlijn.

De richtlijn zal hiertoe periodiek kritisch beoordeeld worden op de klinische relevantie voor de zorg voor personen met Diabetes Mellitus type 2. De expertisegroep houdt zich aanbevolen voor opmerkingen en suggesties ter verbetering.

Waar nodig zullen delen van de richtlijn worden vervangen of verschijnen er aanvullingen.

De volledige tekst van deze richtlijn is ook te vinden op [www.zorgnetwerkmb.nl](http://www.zorgnetwerkmb.nl) door te kiezen: projecten&programma's, diabetesprogramma, richtlijnen en protocollen, Transmurale Richtlijn DM-II. Aanpassingen van de huidige richtlijn zullen hier eerder op verschijnen dan op de papieren versie.

## Inleiding

De Transmurale Regionale Richtlijn Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte door de huisarts<sup>2</sup>. Ter voorkoming van de meest voorkomende complicaties - cardiovasculaire pathologie, diabetische retinopathie, nefropathie, neuropathie en voetafwijkingen - is een goede regulering van de bloedglucosespiegel alléén onvoldoende. In navolging op de vorige versie van deze richtlijn en de NHG-standaard, wordt aandacht geschonken aan andere maatregelen als bloeddrukverlaging, behandeling van vetstofwisselingsstoornissen en leefstijlfactoren. Deze maatregelen dragen bij aan het voorkomen of vertragen van cardiovasculaire complicaties, welke in belangrijke mate de kwaliteit en de duur van het leven van de patiënt met Diabetes Mellitus type 2 bepalen. Periodieke oog- en voetcontroles blijven aanbevolen. Daarnaast is deze standaard voorzien van richtlijnen voor de behandeling met insuline. Bij het opstellen van deze richtlijn is ook gebruikt gemaakt van de 'Zorgstandaard voor goede diabeteszorg' van de Nederlandse Diabetes Federatie (2007).

## Epidemiologie

### *Prevalentie*

In Nederland is in 2003 bij ongeveer 600.000 mensen Diabetes Mellitus vastgesteld, wat neerkomt op een prevalentie van 36 mannen/1000 en 39 vrouwen/1000. De incidentie van Diabetes Mellitus type 1 en 2 samen is voor mannen en vrouwen nagenoeg gelijk: 4,5/1000/jaar en loopt op met de leeftijd. Voor mensen van Marokkaanse, Turkse en Surinaamse afkomst geldt een twee- tot viermaal hogere prevalentie; voor personen van Hindoestaanse afkomst ligt de prevalentie nog hoger<sup>3</sup>. Bij Hindoestanen komen ook vaker micro- en macrovasculaire complicaties voor.

### *Incidentie*

Per jaar komen er ongeveer 50.000 tot 60.000 nieuwe diabetesen bij. Op basis van alleen demografische ontwikkelingen verwacht het RIVM dat het absoluut aantal personen met diabetes tussen 2000 en 2020 met 35% zal stijgen. De incidentie van Diabetes Mellitus type 2 is gelijk voor mannen en vrouwen en loopt op van 3 per 1000 per jaar voor de leeftijdscategorie van 45 - 65 jaar tot 5 - 10 per 1000 per jaar voor 75-plussers<sup>4</sup>. Volgens het RIVM tonen de ontwikkelingen in de incidentie in absolute zin bij vrouwen een sterke stijging (2002).

Bij het stellen van de diagnose is er al sprake van een hoge prevalentie van aan Diabetes Mellitus gerelateerde aandoeningen zoals adipositas, hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen<sup>5</sup> en retinopathie<sup>6</sup>. terwijl er ook al tekenen van neuropathie aanwezig kunnen zijn<sup>7</sup>. Personen met Diabetes Mellitus type 2 hebben een anderhalf tot viermaal hogere mortaliteit dan de totale bevolking<sup>8</sup>. De incidentie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is twee- tot viermaal hoger bij mannen en vier- tot zesmaal hoger bij vrouwen met Diabetes Mellitus type 2<sup>9</sup>. Diabetische retinopathie is in de westerse wereld de belangrijkste oorzaak van slechtziendheid en blindheid tussen het 20e en 74e levensjaar<sup>10</sup>. Personen met Diabetes Mellitus type 2 ondergaan circa vijftien maal vaker een amputatie van een deel van een been dan de rest van de bevolking<sup>11</sup>.

## Achtergronden

Bij het ontstaan van Diabetes Mellitus type 2 spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol. Het belang van genetische factoren blijkt vooral uit het feit dat als de ene helft van een tweeling Diabetes Mellitus type 2 ontwikkelt, de ander in 60-90% van de gevallen de ziekte ook krijgt. Ook hebben eerstegraads familieleden van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 een vergrote kans op het krijgen van deze ziekte<sup>12</sup>. Andere factoren die het ontstaan van Diabetes Mellitus type 2 kunnen luxeren zijn overgewicht, geringe lichamelijke activiteit en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen<sup>13</sup>.

Pathofysiologisch wordt de ontwikkeling van Diabetes Mellitus type 2 gekenmerkt door twee verschijnselen: onvoldoende insulinesecretie door een  $\beta$ -cel disfunctie en resistentie voor insuline in lever-, spier- en vetweefsel<sup>14</sup>. Laatstgenoemd verschijnsel vormt de kern van het cluster van metabole afwijkingen dat wel wordt aangeduid als insuline resistentie syndroom, metabool syndroom of syndroom X. Dit cluster bestaat behalve uit verhoogde bloedglucose- en insulinespiegels, uit verhoogde spiegels van vrije vetzuren en triglyceriden en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel. Vaak is er tevens sprake van hypertensie en abdominale adipositas<sup>15</sup>. Diabetes mellitus type 2 kan dus in epidemiologisch en pathofysiologisch opzicht niet meer beschouwd worden als een ziekte die uitsluitend gekenmerkt wordt door een verhoogd bloedglucosegehalte. Dit heeft implicaties voor de behandeling en controle. Behandeling van de hyperglycaemie reduceert de kans op micro-vasculaire complicaties (nephropathie, retinopathie) en in mindere mate de kans op macrovasculaire complicaties (coronaire hartziekte, CVA). Behandeling van hypertensie en hypercholesterolemie bij patiënten met diabetes reduceert de kans op macrovasculaire complicaties. Bij patiënten met diabetes en andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten (hypertensie, hypercholesterolemie, overgewicht en roken) wordt sterk aanbevolen om behalve de hyperglycaemie ook de andere risicofactoren te behandelen, hoewel dit soms problemen met de therapietrouw kan opleveren.

## Praktijkvoeringsaspecten

De zorg voor chronische zieken in het algemeen en degenen met Diabetes Mellitus in het bijzonder stelt eisen aan de wijze waarop deze georganiseerd is. Diabeteszorg volgens de tekst van deze richtlijn is optimaal mogelijk als aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- een protocollaire opzet van de zorg<sup>16</sup>;
- een sluitend oproep, registratie- en monitorsysteem;
- structurele samenwerking tussen huisarts, internist, apotheker, praktijkassistente/praktijkondersteuner, diabetesverpleegkundige en diëtist<sup>17</sup>;
- periodieke monitoring van bovengenoemde aspecten.

In de regio is in 2010 de eerstelijns-DBC diabetes type II van start gegaan.

## **Richtlijnen Diagnostiek**

### **Opsporing/vroegdiagnostiek**

Deze richtlijn is gericht op de beschrijving van de diagnostiek en behandeling van personen met Diabetes Mellitus type 2. Het actief opsporen van deze personen wordt vooralsnog niet aanbevolen door de expertisegroep. De tekst met betrekking tot dit onderwerp zoals oorspronkelijk geformuleerd in de NHG-standaard wordt vermeld in noot<sup>18</sup>.

### **Diagnostiek**

Aanbevolen wordt het bloedglucosegehalte te bepalen bij mensen met klachten en aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van Diabetes Mellitus zoals dorst, polyurie, vermagering, moeheid, pruritis vulvae op oudere leeftijd, mononeuropathie, neurogene pijnen en sensibele stoornissen.

### **Vaststelling van Diabetes Mellitus**

De diagnostiek van Diabetes Mellitus berust op het aantreffen van verhoogde bloed- of plasmaglucozespiegels. Bepaling van de nuchtere glucosespiegel heeft in de dagelijkse praktijk de voorkeur, daar de uitslag gemakkelijker te interpreteren is. Van een nuchtere glucosespiegel wordt gesproken als ten minste 8 uur geen energiebevattende voedingsmiddelen zijn ingenomen<sup>19</sup>.

De diagnose Diabetes Mellitus mag pas worden gesteld nadat het vermoeden daarop, ontstaan door het vinden van een verhoogde waarde, is bevestigd door een nuchtere laboratoriumbepaling enkele dagen later. De huisarts dient erop bedacht te zijn dat factoren als stress en infectieziekten de bloedglucosespiegel tijdelijk kunnen doen stijgen.

Er zijn twee methoden om glucosespiegels te bepalen: capillair en veneus. De meeste, maar lang niet alle draagbare glucosemeters die gebruikt worden in de huisartspraktijk en waarbij bloed verkregen wordt door middel van een vingerprik, zijn gekalibreerd op bepaling van de glucosewaarde in capillair volbloed. Geadviseerd wordt hiernaar te informeren bij de fabrikant. Draagbare meters hebben, zelfs indien zij regelmatig geijkt worden, een meetfout van 10 tot 15%, in verband waarmee wordt geadviseerd bij marginaal afwijkende waarden een nuchtere bepaling in het laboratorium te laten verrichten.

Het huisartsenlaboratorium bepaalt de glucosespiegel in veneus plasma; hiervoor gelden andere nuchtere referentiewaarden dan voor bepalingen in capillair bloed.

Normale nuchtere en niet-nuchtere glucosewaarden, evenals grenswaarden voor het stellen van de diagnose Diabetes Mellitus in nuchtere en niet-nuchtere toestand, zijn vermeld in tabel 1.

Bij een geringe verhoging van de nuchtere waarden wordt gesproken van een gestoord nuchter glucose. Een gestoord nuchter glucose duidt op een vergrote kans op de ontwikkeling van Diabetes Mellitus. Aanbevolen wordt de glucosebepaling in voorkomende gevallen na 3 maanden te herhalen. Als ook dan de diagnose Diabetes Mellitus nog niet gesteld kan worden, wordt jaarlijks gecontroleerd.

Niet nuchtere waarden tussen 7,8 en 11,0 mmol/l laten, daar zij sterk beïnvloed worden door tijdstip en samenstelling van de laatste voeding, geen duidelijke conclusie toe. Aanbevolen wordt in voorkomende gevallen de glucosebepaling enkele dagen later in nuchtere toestand door een laboratoriumbepaling te herhalen. Gebruik van de orale glucose tolerantietest wordt niet aanbevolen<sup>20</sup>.

**Tabel 1. Referentiewaarde bloedglucosespiegels**

	<b>Capillair bloed (mmol/l)</b>	<b>Veneus serum / plasma (mmol/l)</b>
<b>Normaal</b>		
nuchter glucose	< 5,6	< 6,1
niet nuchter glucose	< 7,8	< 7,8
Gestoorde nuchtere glucose	5,6 – 6,0	6,1 – 6,9
<b>Diabetes</b>		
nuchter glucose	> 6,0	> 6,9
niet nuchter glucose	> 11,0	> 11,0

### **Diabetes mellitus type 1**

Het is niet altijd goed mogelijk op grond van leeftijd van de patiënt, klachten, een korte anamnese en de hoogte van de initiële bloedglucosespiegels patiënten met Diabetes Mellitus type 2 van die met type I te onderscheiden. De kans op Diabetes Mellitus type I is groter indien:

- de patiënt jonger is;
- de initiële bloedglucosespiegels hoger zijn;
- het lichaamsgewicht normaal is;
- een adequate reactie ontbreekt op toediening van orale bloedglucoseverlagende medicatie.

Bij dergelijke patiënten wordt in de richtlijn aanbevolen om overleg te plegen met een internist. In overleg kan bij de behandeling de dieetfase worden overgeslagen en wordt de diagnose type 1 bevestigd door het uitblijven van een adequate respons op behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen.

### **Risico-inventarisatie**

Indien bij een patiënt Diabetes Mellitus type 2 is vastgesteld, vindt een inventarisatie plaats van de gezondheidsrisico's die deze patiënt loopt. Daarbij gaat het om vaststelling van het actuele cardiovasculaire risicoprofiel (CVRP) evenals om de beoordeling van de conditie van de voeten en de aanwezigheid van diabetische nefropathie en retinopathie.

De vaststelling van het actuele risicoprofiel geschiedt als volgt:  
De arts informeert naar:

- cardiovasculaire pathologie: hartinfarct, angina pectoris, decompensatie, CVA, TIA en claudicatio intermittens;
- hart- en vaatziekten bij ouders, broers of zussen voor het zestigste levensjaar;
- leefstijl: voedingsgewoontes, roken, alcoholgebruik en lichaamsbeweging.

De arts bepaalt:

- de Body Mass index (kg/m<sup>2</sup>);
- de buikomvang \*;
- de bloeddruk;
- de arteriële pulsaties.

\* De buikomvang wordt als volgt gemeten:

halverwege de afstand onderkant ribbenboog en bovenkant bekkenrand. Rustig inademen en uitademen, dan meten; omtrek in cm.

De arts:

- inspecteert de voeten met speciale aandacht voor de kleur, de aanwezigheid van huidatrofie, drukplekken of eeltvorming, standsafwijkingen, beweeglijkheid van de voeten en tenen, aanwezigheid van ulcera, infecties en amputaties, en test de sensibiliteit.

De arts vraagt de volgende laboratoriumbepalingen aan:

- HbA1c<sup>21</sup> (of GlyHB)<sup>22</sup>; glucose;
- Cholesterol (T-chol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, TG en T-chol/HDL-ratio);
- Kreatinine (eGFR), TSH en kalium;
- microalbumine-kreatinineratio in de eerste ochtendurine;
- laboratorium op indicatie, bijvoorbeeld ALAT en  $\gamma$ GT bij start TZD.

Voor de beoordeling van aanwezigheid van diabetische retinopathie wordt zo spoedig mogelijk, doch in ieder geval zo dat de patiënt binnen 3 maanden na de ontdekking van de Diabetes Mellitus wordt gezien, verwezen naar de oogarts voor fundusscopie of fundusfotografie<sup>23</sup>.

De bepaling van de microalbumine-kreatinineratio<sup>24</sup> dient om vast te stellen of er sprake is van micro-albuminurie. Als grens voor micro-albuminurie geldt een microalbumine-kreatinineratio van > 2,5 bij een man en > 3,5 bij een vrouw. Bij een eerste bepaling met een normale uitslag hoeft de bepaling niet herhaald te worden. Vanwege de grote intra-individuele biologische variatie dient een eerste positieve uitslag te worden bevestigd door een tweede bepaling en een tweede positieve uitslag door een derde bepaling enkele dagen tot weken later. Bij een normale uitslag van één van de drie bepalingen is het micro-albumineverlies kennelijk in wisselende mate aanwezig en kan er niet gesproken worden van micro-albuminurie. Bovendien zijn de uitslagen alleen betrouwbaar indien de aanwezigheid van een urineweginfectie is uitgesloten en dient er geen sprake te zijn van een ontregeling van de diabetes, koortsende ziekte, manifeste decompensatio cordis of recente zware lichamelijke inspanning.

Een TSH bepaling is in het bijzonder bij dyslipidemie geïndiceerd ter uitsluiting van secundaire dyslipidemie. Daarnaast moet bedacht worden dat op hogere leeftijd primaire hypothyreoïdie zeker niet zeldzaam is.

Voorts is de frequentie van het ontstaan van hypothyreoïdie bij aanwezigheid van Diabetes Mellitus type 2 verhoogd ten opzichte van de normale populatie.

Daar een slechte arteriële circulatie en diabetische neuropathie gepaard gaan met een grotere kans op een diabetische voet worden tevens de voetarteriën gepalpeerd of de enkel-arm-index bepaald (zie hiervoor de NHG-standaard Perifeer Arterieel Vaatlijden<sup>25</sup>) en wordt onderzoek verricht naar de aanwezigheid van neurologische stoornissen door het testen van de kop-punt discriminatie, de aanrakingszin met een watje. Sensibiliteitsonderzoek met behulp van de Semmes Weinstein monofilamenten vormt voor het opsporen van neuropathie een bruikbaar alternatief en wordt in de praktijk steeds vaker gebruikt<sup>26</sup>. Tijdens het onderzoek van de voeten wijst de huisarts op het belang van nauwgezette voetinspectie door de patiënt<sup>27</sup>. Bij aanwezigheid van drukplekken, overmatige eeltvorming en/of ulcera zijn maatregelen als schoeiselaanpassing en toepassing van drukontlastende supplementen zinvol. Voor verwijscriteria podotherapeut wordt verwezen naar het document “diabetische voet verwijfsmodel” (zie <http://www.zorgnetwerkmb.nl/2/11/11/project/downloads/richtlijnen.aspx>)

## **Richtlijnen beleid**

Het beleid bij Diabetes Mellitus type 2 kent vele facetten. Achtereenvolgens wordt aandacht geschonken aan de streefwaarden, de educatie van de diabetes patiënt, de dieetbehandeling, de mogelijkheid tot het verrichten van zelfcontroles, de bloedglucoseregulatie door middel van tabletten en insuline, de behandeling van eventuele vetstofwisselingsstoornissen en hypertensie, het beleid bij intercurrente ziektes en de controles.

### **Streefwaarden HbA1c**

De streefwaarde voor HbA1c was < 7% volgens de tot 6 april 2010 geldende DCCT/NGSP-eenheid. Vanaf 6 april 2010 wordt de nieuwe IFCC-eenheid gerapporteerd en is de streefwaarde < 53 mmol/mol. Tot 1 januari 2011 worden beide uitslagen gerapporteerd, daarna alleen de IFCC-eenheid. Bijgevoegd de omrekeningstabel van de NDF.

### **Streefwaarden bloedglucoseregeling**

Er is bewijs dat verlaging van het HbA1c gedurende langere tijd (10 jaar) leidt tot reductie van de micro-vasculaire complicaties (minder noodzaak tot fotocoagulatie van de retina, minder micro-albuminurie) en in mindere mate tot reductie van de macrovasculaire complicaties<sup>28, 29</sup>.

De glucoseregeling vindt plaats op basis van periodieke bepaling van de glucosespiegel en het HbA1c (voor frequentie zie de paragraaf Controles). Instelling van de patiënt op en bijstelling van medicatie vindt plaats op basis van de gemeten glucosewaarden. Een HbA1c is vooral informatief over de instelling van de patiënt in de voorafgaande 6 weken en heeft vooral een controlerende functie.

Een slecht nuchtere glucose bij een goed HbA1c kan worden beschouwd als een momentane uitschieter, een goed nuchter glucose bij een slecht HbA1c duidt er op dat de patiënt mogelijk minder goed gereguleerd is dan aanvankelijk verondersteld. De streefwaarden welke gebruikt worden bij de regulering van de glucosespiegels en corresponderende HbA1c zijn vermeld in tabel 2<sup>30</sup>. Genoemde waarden gelden in principe ook bij ouderen, maar kunnen afhankelijk van de levensverwachting van de patiënt, de co-morbiditeit en het psychosociaal functioneren met enige soepelheid worden gehanteerd<sup>31</sup>.

In de richtlijn is bewust de keuze gemaakt om de optimale streefwaarden te vermelden. Deze waarden vormen de norm waarnaar binnen de behandeling gestreefd dient te worden. Afhankelijk van het patiëntenperspectief en de hieraan gekoppelde investeringen om deze streefwaarde te bereiken kunnen deze waarden aan een individuele situatie van een patiënt worden aangepast in de vorm van persoonlijke doelen.

**Tabel 2. Streefwaarden beleid**

---

<input type="checkbox"/>	Nuchtere bloedglucose *)	4 – 7	mmol/l
<input type="checkbox"/>	HbAc1 <sup>32</sup>	< 53	mmol/mol (< 7%)
<input type="checkbox"/>	BMI (Body Mass Index)	≤ 25	(kg/m <sup>2</sup> )
<input type="checkbox"/>	Buikomvang	mannen <94 cm / vrouwen <80 cm	
<input type="checkbox"/>	Bloeddruk	< 140 – 80	mmHg
<input type="checkbox"/>	Lipiden:		
	Totaal-cholesterol	< 4,5	mmol/l
	LDL-cholesterol	< 2,5 **)	mmol/l
	Triglyceriden	< 2,0	mmol/l
<input type="checkbox"/>	leefstijl : voedingspatroon afgestemd op Diabetes Mellitus, voldoende lichaamsbeweging en stoppen met roken, indien van toepassing.		

---

\*) Nuchtere glucosewaarden in capillair volbloed

\*\*\*) Bij ernstige cardiovasculaire co-morbiditeit wordt gestreefd naar een LDL-cholesterol ≤ 1,8 mmol/l

## Educatie

Educatie vormt een essentieel onderdeel van de begeleiding van de patiënt met Diabetes Mellitus type 2 <sup>33</sup>. De term educatie wordt hier gebruikt om te adstrueren dat deze meer behelst dan alleen voorlichting: het gaat vooral om het bereiken van een gedragsverandering <sup>34</sup>. Het doel van educatie is de patiënt, en liefst ook een sleutelfiguur uit zijn sociale netwerk, zoveel te leren over zijn ziekte dat hij mede verantwoordelijk kan zijn voor zelfcontrole en zelfmanagement van de glucoseregulatie en de preventie van complicaties.

Belangrijk is dat wat geleerd is in een volgende sessie terugkomt, dat wil zeggen dat educatie niet een eenmalig gebeuren is. De arts hoeft de educatie van de diabetes patiënt niet alleen op zich te nemen: een duidelijke afstemming tussen arts, diëtist, diabetesverpleegkundige en de praktijkassistente/praktijkondersteuner vormt hierbij een meerwaarde.

Voor meer informatie over het onderwerp educatie wordt verwezen naar de educatierichtlijn van de NDF en de regionale werkafspraken tussen diabetesverpleegkundigen en diëtisten. Een korte checklist van onderwerpen die aan de orde behoren te komen, is vermeld in tabel 3.

**Tabel 3. Mogelijke doelstellingen voor educatie**

- de achtergronden van de ziekte, therapie en controlebeleid;
- factoren die de prognose bepalen;
- de richtlijnen voor de dieetbehandeling en de relatie met lichaamsbeweging;
- de streefwaarden voor de glycemische parameters, lipiden en bloeddruk;
- verzorging van voeten, huid en gebit;
- het belang van regelmatige oogheelkundige controle;
- de signalen van een hyper- en een hypoglycaemie en hoe te reageren;
- het handelen bij ziekte, koorts, braken en verre reizen;
- preventie, detectie en behandeling van acute complicaties;
- preventie, detectie en behandeling van chronische complicaties;
- de mogelijkheden tot zelfcontrole en zelfregulatie;
- gedragsveranderingstrategieën, doelbepaling, reductie van risicofactoren, probleem oplossen;
- de effecten op het sociale en persoonlijke leven, het inpassen van diabetes in het dagelijks leven, een zwangerschapswens e.d.;
- het omgaan met onzekerheid en angst die bij diabetes komen kijken;
- de rol van de patiëntenvereniging;
- het gebruikmaken van de gezondheidszorgvoorzieningen in de regio en de rol van regelmatige (polikliniek-)controles;
- implicaties van diabetes met betrekking tot beroepskeuze, keuringen en verzekeringen.

### **Dieetbehandeling**

Een evenwichtige samenstelling van de voeding draagt bij aan de metabole regulering van de patiënt met Diabetes Mellitus type 2. Indien er sprake is van een gezond lichaamsgewicht (BMI 18.5 – 25 kg/m<sup>2</sup>) is het van belang dit gewicht te handhaven. Indien er sprake is van overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) en/of een verhoogde middelomtrek (≥ 94 cm bij mannen, ≥ 80 cm bij vrouwen) dient de leefstijl aangepast te worden; aanbevolen wordt om meer te bewegen en de energie-inname met de voeding te verminderen. Wanneer het om praktische redenen niet haalbaar is de streefwaarden voor een gezond lichaamsgewicht te bereiken, is een gewichtsreductie van 5-10% van het oorspronkelijke gewicht een wenselijk doel. Bij patiënten met overgewicht (Body Mass Index > 25) leidt gewichtsreductie door beperking van de voedselinname tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk. In 10-20% van de gevallen kan bij nieuw ontdekte diabetes patiënten met alléén energiereductie - althans voorlopig - een adequate glucoseregulering worden bereikt<sup>35</sup>. Patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en overgewicht worden dan ook allereerst geadviseerd af te vallen.

Vanwege de gunstige invloed op de lipidenstofwisseling is daarnaast voor alle patiënten met Diabetes Mellitus type 2 beperking van de inname van verzadigd vet ten opzichte van de inname van onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten (vooral in groente en fruit) van belang<sup>36</sup>.

Het gebruik van speciale voedingsproducten voor diabetici wordt afgeraden. Voor advisering en de begeleiding van de patiënt in het aanbrengen van veranderingen in het voedingspatroon wordt verwezen naar een diëtist.

De algemene richtlijn voor voeding bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 komt overeen met de Richtlijn Gezonde Voeding en met de voedingsrichtlijnen ter preventie van hart- en vaatziekten<sup>37</sup>.

Het opvolgen van de voedingsrichtlijnen wordt als belangrijke voorwaarde gezien bij het verwezenlijken van de algemene doelstellingen van de diabetesbehandeling, te weten:

- I. Beperken van acute klachten van hypo- en hyperglycaemie
- II. Voorkomen of uitstellen van late complicaties
- III. Zorgen voor een behoud van een optimale voedingstoestand.
- IV. In het kader van deze algemene behandeldoelen kan een goede dieetinterventie een belangrijke rol spelen bij het streven naar:
  - Optimaliseren lichaamsgewicht
  - Optimaliseren bloedglucoseconcentraties
  - Verbeteren insulinesecretie
  - Verbeteren insulinegevoeligheid
  - Goede afstemming op bloedglucoseverlagende medicatie
  - Verbeteren bloeddruk en lipidenprofiel
  - Volwaardige en leeftijdsadequate voeding.

Dit betekent dat de meeste patiënten wijzigingen in de voeding zullen moeten aanbrengen. Dit roept vaak zoveel praktische vragen op, dat de deskundigheid van een diëtist nodig is. Beantwoording van deze vragen kost meer tijd dan de huisarts in de regel beschikbaar heeft. Indicaties om een patiënt met Diabetes Mellitus type 2 te verwijzen naar een diëtist worden vermeld in [noot 56](#).

## Orale bloedglucoseverlagende middelen

Indien het met dieetbehandeling en stimulering van lichamelijke activiteiten na 3 maanden niet lukt de streefwaarden voor de bloedglucosespiegels te bereiken, wordt gestart met orale bloedglucoseverlagende medicatie volgens het algoritme in [figuur 1](#). Bij sterk verhoogde bloedglucosewaarden en/of klachten moet worden overwogen om direct te starten met orale bloedglucoseverlagende middelen.

### Beleid

Bij alle middelen wordt gestart met een lage dosering welke afhankelijk van de respons iedere 2 tot 4 weken wordt opgehoogd totdat de streefwaarden voor de glucoseregulering bereikt zijn. Het is niet rationeel om meerdere middelen uit dezelfde groep te combineren.

Bedacht moet worden dat de maximale effecten van de glitazones soms 3-6 maanden op zich laat wachten.

### Tripletherapie

Gecombineerd gebruik van méér dan twee soorten orale bloedglucoseverlagende middelen wordt niet aanbevolen. Tripletherapie (metformine + sulfonyleureumderivaat + thiazolidinedione) wordt in eerste opzet niet geadviseerd. Alleen bij patiënten bij wie geen insulinetherapie mogelijk of wenselijk is, kan tripletherapie worden voorgeschreven.

Een DPP-4-remmer kan wel aan metformine en sulfonyleureumderivaat toegevoegd worden, zelfs als tripletherapie.

### Zwangerschap

Tijdens zwangerschap mogen orale bloedglucoseverlagende middelen niet worden toegepast. Bij zwangerschapswens dient de patiënt ingesteld te worden op insuline en daartoe verwezen te worden naar de tweede lijn.

### Ouderen

Ouderen zijn gevoeliger voor de hypoglycaemische werking van sulfonyleureumderivaten door aan leeftijd gerelateerde veranderingen in metabolisme en excretie. Daarnaast kunnen in deze leeftijd eetgewoontes niet optimaal zijn. Vroege waarschuwingssymptomen zoals zweten, tachycardie en nervositeit ontbreken bij veel oudere patiënten. Vaak staan neurologische symptomen op de voorgrond zoals hoofdpijn, verwardheid en vermoeidheid. Ernstige hypoglycaemie kan zich bij ouderen presenteren als een acuut neurologisch syndroom. Vooral bij nierfunctiestoornissen is het risico van melkzuuracidose bij gebruik van metformine verhoogd.

Door al deze factoren is het behalen van de HbA1c streefwaardes voor deze groep patiënten minder belangrijk. Bij mensen boven de 75 jaar wordt een HbA1c van 7,5% (= 58 mmol/mol) en boven de 80 jaar zelf 8.0% (= 64 mmol/mol) als acceptabel beschouwd.

## Aanpak problematiek en reguliere controles bij de oudere (80+) patiënt met Diabetes mellitus

De hoogbejaarde groep wordt gekenmerkt door factoren als een hogere prevalentie van comorbiditeit, polyfarmacie, sterk verminderde fysieke conditie en hulpbehoefte, naast soms cognitieve stoornissen. Deze groep laat een grote diversiteit zien in problematiek en vraagt dus om een individuele aanpak.

Daarnaast zijn er een aantal zeer specifieke factoren waarvoor extra aandacht nodig is:

- hypoglycaemie: de consequenties kunnen hiervan soms zeer ingrijpend zijn bij deze groep patiënten.
- valneiging: vaak toegenomen door meerdere factoren.
- wisselende eetlust.
- cognitieve stoornissen en depressie
- incontinentie
- voetproblemen
- visusklachten
- hulpbehoevendheid met afhankelijkheid van anderen zoals familie of thuiszorg.

Daarom moet hier met de periodieke controles extra aandacht aan worden geschonken.

Driemaandelijkse controles:

- uitvragen klachten m.n. gericht op hypo's, valneiging, cognitie, depressie, beweging en eetpatroon
- onbedoeld gewichtsverlies
- spuitplaatscontrole
- tijdstip glucosecurves afhankelijk van de gebruikte medicatie
- belasting van mantelzorg
- smetplekken onder borsten, in liezen
- HbA1c minder belangrijk en maatgevend
- bloeddruk 's morgens meten, eerst liggend en daarna staand na 1 en 3 minuten i.v.m. eventuele orthostatische hypotensie (er is sprake van orthostatische hypotensie bij een verschil van  $\geq 20$  mm Hg systolisch respectievelijk  $\geq 10$  mmHg diastolisch)
- voetonderzoek bij risicopatiënten
- Kreatinine en eGFR, zeker bij gebruik metformine, diuretica en ACE-remmers/All-antagonisten
- kijk of vereenvoudiging van meet- of toedieningsapparatuur of medicatie nodig en/of mogelijk is.
- zorg voor het naar huis gaan ervoor dat de adviezen begrepen zijn, anders duidelijk op papier meegeven, geldt ook voor eventuele mantelzorger

Jaarlijkse controles:

- bestaat uit 3-maandelijkse controles met uitbreiding: klachten passend bij vertraagde maagontlediging zoals onvoorspelbare wisselende glucosewaarden
- gewicht
- voetonderzoek
- Kreatinine en eGFR
- ALAT
- Kalium
- nuchter vetspectrum alleen bij mensen  $< 80$  jaar
- Fundusscreening een maal per 2 jaar als niet eerder retinopathie is vastgesteld, anders conform advies oogarts
- Micro-albuminurie alleen als reeds eerder micro-albuminurie is vastgesteld

- kijk of vereenvoudiging van meet- of toedieningsapparatuur of medicatie nodig en/of mogelijk is
- zorg voor het naar huis gaan ervoor dat de adviezen begrepen zijn, anders duidelijk op papier meegeven, geldt ook voor eventuele mantelzorger.

Het is duidelijk dat de oudere diabetespatiënt een aangepaste benadering en begeleiding behoeft die sterk afhankelijk is van de aanvullend somatisch, maar met name ook de psychische comorbiditeit.

Het is heel belangrijk om hier extra aandacht voor te hebben.

### **Diabetes en vasten zoals tijdens de Ramadan**

Diabetes mellitus heeft een 4-6 keer hogere prevalentie onder niet-westerse medelanders van Turkse en Marokkaanse afkomst. De meerderheid van deze mensen heeft een islamitische achtergrond en neemt actief deel aan het vasten tijdens de ramadan. Actieve deelname aan een vastenperiode door patiënten met Diabetes Mellitus wordt door artsen afgeraden. Dit geldt in het bijzonder voor de hoogrisicopatiënten met vasculaire complicaties of eerdere ontregeling tijdens een vastenperiode. Alle islamitische patiënten met Diabetes Mellitus kunnen blijvende dispensatie voor de ramadan krijgen wegens chronische ziekte. Zij moeten iedere niet-gevaste dag compenseren door één arme te voeden dan wel financieel te ondersteunen.

Als een diabetespatiënt toch deel wil nemen aan het vasten, moet bepaald worden of de medicatie aangepast dient te worden om de kans op hypoglycaemieën te verkleinen. Een eventuele eerdere vastenmaand kan worden geëvalueerd.

Protocollen voor de aanpassingen ontbreken. Uitleg over de werking van de medicijnen en de invloed van de (overvloedige of ontbrekende) maaltijden op de suikerspiegels zijn essentieel. Controle van de patiënt is noodzakelijk 4-5 dagen na het begin van het vasten maar ook in de week na de vastenperiode.

Aandachtspunten tijdens de controle zijn het voedingspatroon, tijdstip en verloop van hypoglycaemieën, glucosemetingen en aanpassingen van het medicatiebeleid.

Omdat men tijdens de ramadan slechts 2 maaltijden per dag heeft, gaat de voorkeur uit naar orale medicatie met een korte werkingsduur. Bij handhaving van langer werkende orale preparaten kan aanpassing van het moment van inname en dosis van belang zijn.

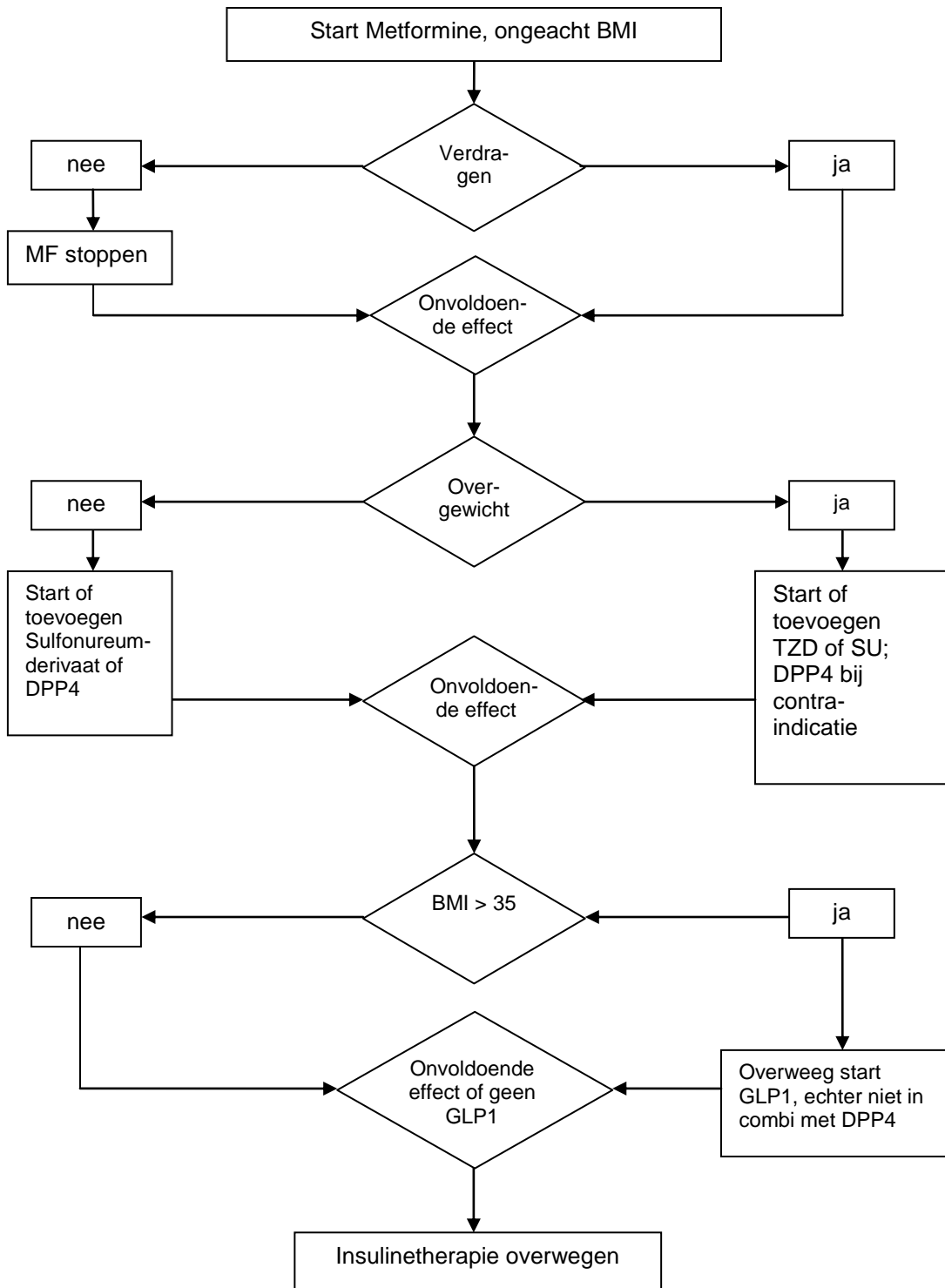
Patiënten die insuline gebruiken dienen tijdens de vastenmaand wekelijks een glucose dagcurve bij te houden. De voorkeur gaat uit naar een langwerkend insuline preparaat met een stabiel werkingsprofiel, eventueel aangevuld met een zo kort mogelijk werkend insuline voor de maaltijden.

Zorg ervoor dat de informatie duidelijk gebracht wordt in voor de patient begrijpelijke taal. Zet de afspraken op papier en inventariseer of de patient alles begrepen heeft.

Aanbevelingen voor de medicamenteuze behandeling zijn te vinden op <http://diabetes.slz.nl/documents/RamadanadviesF.doc>

Bron: NTvG 2008;152:1871-4

**Figuur 1 Orale bloedglucoseverlagende middelen**



**Opmerkingen bij figuur 1**

- MF = metformine, SU = sulfonureumderivaat, TZD = thiazolidinedion
- Toevoegen van een extra middel kan al voordat het 1<sup>e</sup> middel wordt opgehoogd
- MF + SU + TZD als triple therapie wordt niet geadviseerd
- Indien MF niet wordt verdragen, dan combi SU + TZD (+DPP4 of GLP1).

## Toelichting orale bloedglucoseverlagende medicatie uit het algoritme

### **Biguaniden**

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Metformine		tablet 500, 850-1000 mg	500 – 2550 mg	1 – 3 x daags

#### Werking:

Biguaniden verbeteren de insulinegevoeligheid (betere opname van glucose in de weefsels) en remmen de omzetting van glycogeen tot glucose in de lever. Naast een daling van de nuchtere glucosewaarde en het geglyceerde Hb-gehalte heeft het ook een gunstige invloed op de lipiden<sup>38</sup>.

#### Bijwerking:

Maagdarmstoornissen zoals misselijkheid, maagklachten, diarree en een metaalsmaak.

Melkzuuracidose<sup>39</sup> zelden mits men zich houdt aan de contra-indicaties.

#### Contra-indicaties:

Nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, alcoholisme, recent hartinfarct (hartfalen).

#### Inname:

Metformine wordt tijdens de maaltijd ingenomen in verband met de mogelijke bijwerkingen.

Bijwerkingen kunnen voorkomen worden door metformine langzaam op te hogen. Advies bij contrastvloeistofonderzoek: metformine van één dag vóór tot twee dagen ná het onderzoek tijdelijk stoppen.

#### Bespreking:

Vooraf bij overgewicht is metformine het enige evidence-based-medicine-middel voor vermindering van de zgn. harde eindpunten. Ook bij afwezigheid van overgewicht is metformine de eerste keus, omdat er dan toch sprake is van viscerale insulineresistentie.

Doordat er bij behandeling bij metformine geen verhoging van de insulinespiegel plaatsvindt, is er geen risico op hypoglycaemie. Bij de behandeling met metformine is er minder neiging tot gewichtstoename dan bij behandeling met sulfonyleureumderivaten of insuline. Metformine is het enige orale bloedglucoseverlagende middel waarvan is aangetoond dat het een gunstig effect heeft op het cardiovasculaire risico. Metformine is om die reden middel van eerste keus bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2.

## **Sulfonylureumderivaten (SU)**

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Tolbutamide		tablet 500, 1000 mg	500 – 2000 mg	1 – 2 x daags
Gliclazide	Diamicron®	tablet 80 mg	80 – 320 mg	1 – 3 x daags
	Diamicron MR®	tablet 30 mg	30 – 120 mg	1 x daags
Glimepiride	Amaryl®	tablet 1,2,3,4 mg	1 – 6 mg	1 x daags
Glibenclamide		tablet 2.5,5 mg	2.5 – 15 mg	1 – 2 x daags

### Werking:

Ureumderivaten bevorderen de afgifte van insuline door de bèta-cellen van de pancreas. Aanvankelijk werd onderscheid gemaakt tussen het eerste-generatie middel tolbutamide en de tweede-generatie middelen glibenclamide, glipizide, gliclazide en glimepiride. Bij maximale dosering werken de eerste- en tweede-generatiemiddelen - anders dan voorheen gedacht werd - ongeveer even sterk<sup>40</sup>.

### Bijwerking:

Hypoglycemie (welke ernstig en langdurig kunnen zijn), visusstoornissen. Bij gebruik van de tweede generatie middelen bestaat, vermoedelijk door de langere werkingsduur, een grotere kans op ernstige hypoglycemie; dit geldt in het bijzonder voor glibenclamide (merknaam Daonil®)<sup>41</sup>.

In het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie en ouderen verdient het voorschrijven van een kortwerkend middel, zoals tolbutamide, om die reden de voorkeur.

### Contra-indicaties:

Nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, recent myocardinfarct.

### Bespreking:

Voor SU en de combinatie met thiazolidinedionen zijn geen positieve feiten bekend over zgn. harde eindpunten. Voor SU zullen deze zeer waarschijnlijk ook niet meer gepubliceerd worden, in tegenstelling tot TZD. Van SU wordt verondersteld dat er na 40 jaar klinische toepassing geen nieuwe bijwerkingen zullen optreden.

Indien instelling op insuline, dan wordt geadviseerd om SU-preparaten te stoppen. Indien deze gecontinueerd worden dan aandacht voor dosering in verband met kans op hypo's.

Gebruik één SU-derivaat tegelijkertijd per patiënt.

Glibenclamide wordt ontraden in verband met risico op ernstige en langdurige hypoglycaëmiën.

## **Thiazolidinedion (TZD's)**

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Pioglitazon	Actos®	tablet 30 mg	15 – 30 mg	1 x daags
		tablet 45 mg	15 – 45 mg	1 x daags

Werking: TZD (of Glitazones) stimuleren de gevoeligheid van onder andere spier-, vet- en leverweefsel voor insuline (vermindering glucoseresistentie)<sup>42</sup> en verbeteren het functioneren van de cellen die insuline produceren. Er zijn aanwijzingen dat ook de lipiden gunstig worden beïnvloed.

Bijwerkingen:

Oedeem en gewichtstoename (tot 5%, voornamelijk toename van het onderhuidse vetweefsel).

Verhoogd risico op fracturen, m.n. bij postmenopauzale vrouwen.

Contra-indicaties:

Hartfalen, nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen.

Inname:

De tabletten kunnen zowel voor als tijdens de maaltijd worden ingenomen.

Bespreking:

Wegens het optreden van soms fatale leverfunctiestoornissen is Troglitazone uit de markt genomen. Pioglitazone is tot nu toe niet levertoxisch gebleken. Er zijn nog onvoldoende gegevens over de therapeutische effecten op langere termijn<sup>43, 44</sup>.

Rosiglitazone ( Avandia en het combinatiepreparaat Avandamet) is recent door de EMEA ( Europese Commissie voor registratie van geneesmiddelen) van de markt gehaald omdat de voordelen niet zouden opwegen tegen de mogelijke cardiovasculaire risico's.

Rosiglitazon kan vervangen worden door een ander oraal glucose verlagend middel, afhankelijk van de eigenschappen van de patiënt en de daarbij horende voorkeur van de arts.

Bij start behandeling: het eerste jaar ALAT en  $\gamma$ GT om de 3 maanden, daarna bij gebruik TZD dient jaarlijks ALAT,  $\gamma$ GT en kreatinine bepaald te worden.

**DPP-4 remmers**

Generieke naam	Merknaam	Vorm	Dagdosering min-max	Frequentie
Sitagliptine	Januvia®	tablet 100 mg	100 mg	1 x daags
Vildagliptine	Galvus®	tablet 50 mg	100 mg	2 x daags
Saxagliptine	Onglyza®	tablet 5 mg	5 mg	1 x daags

Werking:

DPP-4 remmers voorkomen de afbraak van incretine hormonen waardoor de insulineafgifte wordt verhoogd en de glucagon concentratie wordt verlaagd op glucoseafhankelijke wijze.

Bijwerkingen:

Gemeld zijn ontstekingen van de bovenste luchtwegen, verstopte neus, loopneus en keelpijn. Verder artrose, pijn in ledematen, hoofdpijn, hypoglycaemie, obstipatie en duizeligheid, pancreatitis. Ernstige overgevoelighedsreacties waaronder anafylaxie, angio-oedeem, urticaria en exfoliatieve huidaandoeningen (o.a. Stevens-Johnsonsyndroom) zijn beschreven.

Contra-indicatie:

Diabetes 1 en diabetische ketoacidose. Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie met een eGFR < 60 ml per minuut.

### Bespreking:

Sitagliptine en vidagliptine kunnen gecombineerd worden met metformine, een SU derivaat (als metformine gecontraïndiceerd is of niet wordt verdragen), een TZD en ook als trippel therapie met een SU-derivaat en metformine. Het gebruik van een DPP-4 remmer leidt bij DM2 tot een lager HbA1c en lagere nuchtere en postprandiale glucosewaarden.

DPP-4 zijn niet geregistreerd bij toepassing in combinatie met insuline.

### Vergoeding:

Sitagliptine en vidagliptine worden vergoed als het voorgeschreven wordt in combinatie met metformine of een SU-derivaat. In combinatie met een TZD of als onderdeel van een trippeltherapie komen deze middelen niet voor vergoeding in aanmerking.

## **Toelichting subcutane bloedglucoseverlagende medicatie uit het algoritme**

### **GLP-1 mimetica**

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Exenatide	Byetta®	Injectie	5 – 10 microg s.c.	2 x daags
Liraglutide	Victoza®	injectie	0,6-1,8 mg s.c.	1 x daags

### Werking:

Deze middelen binden zich aan de GLP-1 receptor en activeren deze waardoor de insuline afgifte wordt verhoogt en de glucagon afgifte wordt onderdrukt.

### Bijwerkingen:

Misselijkheid (m.n. bij exenatide), braken en buikpijn. Cave: **speciale aandacht voor het mogelijke ontstaan van “low grade chron pancreatitis”**. Bij controle naar mogelijke klachten vragen en eventueel lipase bepalen.

### Bespreking:

Door de vertraging van de maaglediging wordt de eetlust verminderd en daardoor de voedselinname wat leidt tot gewichtsreductie. Het mogelijke voordeel van de gewichtsdaling die optreedt bij gebruik van exenatide, weegt niet op tegen het nadeel dat gegevens over de effectiviteit en veiligheid van deze middelen op de langere termijn ontbreken.

GLP-1 mimetica zijn niet geregistreerd bij toepassing in combinatie met een DPP-4 remmer of met insuline.

### Vergoeding :

Beide middelen worden volledig vergoed bij diabetes met een BMI groter of gelijk aan 35, die niet goed ingesteld kunnen worden met metformine en SU-derivaten in maximaal verdraagbare dosering. Het 1<sup>e</sup> recept dient vooralsnog door de internist te worden voorgeschreven.

De internist zal de patiënt na goede instructie en instelling terugverwijzen naar de 1e lijn met een goede overdracht en duidelijk controle advies.

## Overige in Nederland verkrijgbare orale bloedglucoseverlagende middelen

### *Alphaglucosidaseremmers*

Generieke naam	Merknaam	Vorm	Dagdosering min-max	Frequentie
Acarbose	Glucobay®	tablet 50, 100 mg	150 – 600 mg	3 x daags

#### Werking:

Acarbose remt door selectieve blokkade van alphaglucosidasen de splitsing van poly- en disachariden in de dunne darm. Daardoor wordt glucose vertraagd opgenomen in de dunne darm. Op deze manier kan acarbose, evenals vezelrijke voedingsmiddelen, de postprandiale voedingsspieken van de glucosespiegels verminderen. Het middel heeft geen effect op de nuchtere glucose, omdat de nachtelijke glucogenese uit de lever niet wordt geremd.

#### Bijwerking:

Flatulentie, meteorisme, darmkrampen, diarree<sup>45</sup>, buikpijn.

#### Contra-indicaties:

Darmziekten, nierfunctiestoornissen.

#### Inname:

De tabletten worden voor de maaltijden ingenomen.

#### Bespreking:

Vanwege de uitgebreide bijwerkingen wordt Acarbose door de expertisegroep afgeraden.

### *Meglitiniden*

Generieke naam	Merknaam	Vorm	Dagdosering min-max	Frequentie
Repaglinide	Novonorm®	tablet 0.5, 1, 2 mg	0,5 – 16 mg	1 – 3 x daags

#### Werking:

Meglitiniden stimuleren, net als sulfonyleureumderivaten, de alvleesklier om meer insuline te produceren. Een belangrijk verschil is de snelle werking. De werking treedt na 15 minuten op en duurt 3 - 4 uur. De tabletten kunnen in combinatie met metformine gegeven worden.

#### Bijwerking:

Hypoglycaemie.

#### Contra-indicaties:

Leverfunctiestoornissen, ketoacidose.

#### Inname:

Meglitiniden moeten vlak voor of tijdens de hoofdmaaltijden worden ingenomen. Door de korte werkingsduur is het mogelijk om een maaltijd over te slaan. De bijbehorende tabletten moeten dan ook worden overgeslagen.

#### Bespreking:

Meglitinides ofwel kortwerkende insulinesecretagogen die oraal worden toegediend zijn middelen die sinds ongeveer 6 jaar op de markt zijn. Repaglinide heeft de voorkeur bij mensen met een flexibele leefstijl en bij mensen bij wie hypo's absoluut moeten worden voorkomen, zoals chauffeurs werkzaam in het beroepsvervoer of mensen die in hun werk risicovolle situaties moeten managen. Dit met namen ten opzichte van de andere insulinesecretagogen zoals de SU-derivaten. Overigens dient in deze situaties zelfcontrole altijd gestimuleerd te worden. Door de kortdurende werking dient repaglinide gerelateerd aan de maaltijd te worden ingenomen. De aan de maaltijd gerelateerde inname vermindert het risico van hypoglycaemie bij een flexibel leefpatroon. Het effect van repaglinide op het HbA1c-gehalte is vergelijkbaar met dat van een sulfonylureumderivaat. Wel is uit meta-analyse gebleken dat repaglinide minder vaak leidt tot ernstige hypoglycaemieën. Voor repaglinide bestaat, evenals voor SU, nog geen sterke evidentie voor risicoreductie op micro- en macrovasculaire complicaties.

Repaglinide wordt gedeeltelijk vergoed door ziektekostenverzekeraar. De patient heeft een eigen bijdrage van Euro 3,28 per 30 tabletten (status april 2010).

#### ***Combinatiepreparaat***

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Metformine/ Glibenclamide	Glucovance®	tablet 500/2,5 tablet 500/5	In overeenstemming met eerdere individuele doses van metformine en glibenclamide.	1-4 x daags

#### Werking:

De werking van Glucovance® is gelijk aan die bij gelijktijdige inname van beide middelen afzonderlijk.

#### Bijwerkingen en contra-indicaties:

Zie individuele middelen.

#### Inname:

De tabletten dienen tijdens de maaltijd ingenomen te worden.

#### Bespreking:

Metformine en een SU-derivaat kunnen bij onvoldoende werking als monotherapie worden gecombineerd bij de behandeling van Diabetes Mellitus type 2. De vaste combinatie van metformine en glibenclamide geldt voor de expertisegroep niet als eerste keus vanwege het verhoogde risico van hypoglycaemieën ten opzichte van combinatie met een kortwerkend SU-derivaat. Glucovance® wordt dan ook niet door de expertisegroep geadviseerd.

<b>Generieke naam</b>	<b>Merknaam</b>	<b>Vorm</b>	<b>Dagdosering min-max</b>	<b>Frequentie</b>
Sitagliptine/ Metformine	Janumet®	Tablet	50/850, 50/1000	1-2x daags
Vildagliptine/ metformine	Eucreas®	Tablet	50/850, 50/1000	1-2x daags

Werking :

De werking van Janumet is gelijk aan de gelijktijdige inname van de individuele medicamenten.

Bijwerking en contra indicatie:

Zie vermelding als voor de individuele medicamenten.

Inname: tijdens de maaltijd om de maag-darmklachten van metformine te verminderen .

Bespreking:

Bij combinatie gebruik van sitagliptine en metformine kan ter vereenvoudiging van de inname Janumet worden voorgeschreven. Bij de tripeltherapie behandeling dient de dosering van het SU-derivaat te worden verlaagd. De kans op het ontstaan van hypo's is verhoogd.

Vergoeding:

Wordt door de verzekeraar vergoed.

## Insuline

Indien het niet (meer) lukt de glucosespiegels van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 met orale bloedglucose verlagende middelen afdoende te reguleren - te valideren met 2 à 3 opeenvolgende HbA1c-bepaling met een percentage > 53 mmol/mol (>7%) - is toediening van exogeen insuline noodzakelijk<sup>46</sup>.

### Beleid

De instelling van een patiënt op insuline kan op twee wijzen geschieden. Insuline kan zowel aan een bestaande behandeling met tabletten worden toegevoegd als de tabletten vervangen (zie figuur 2).

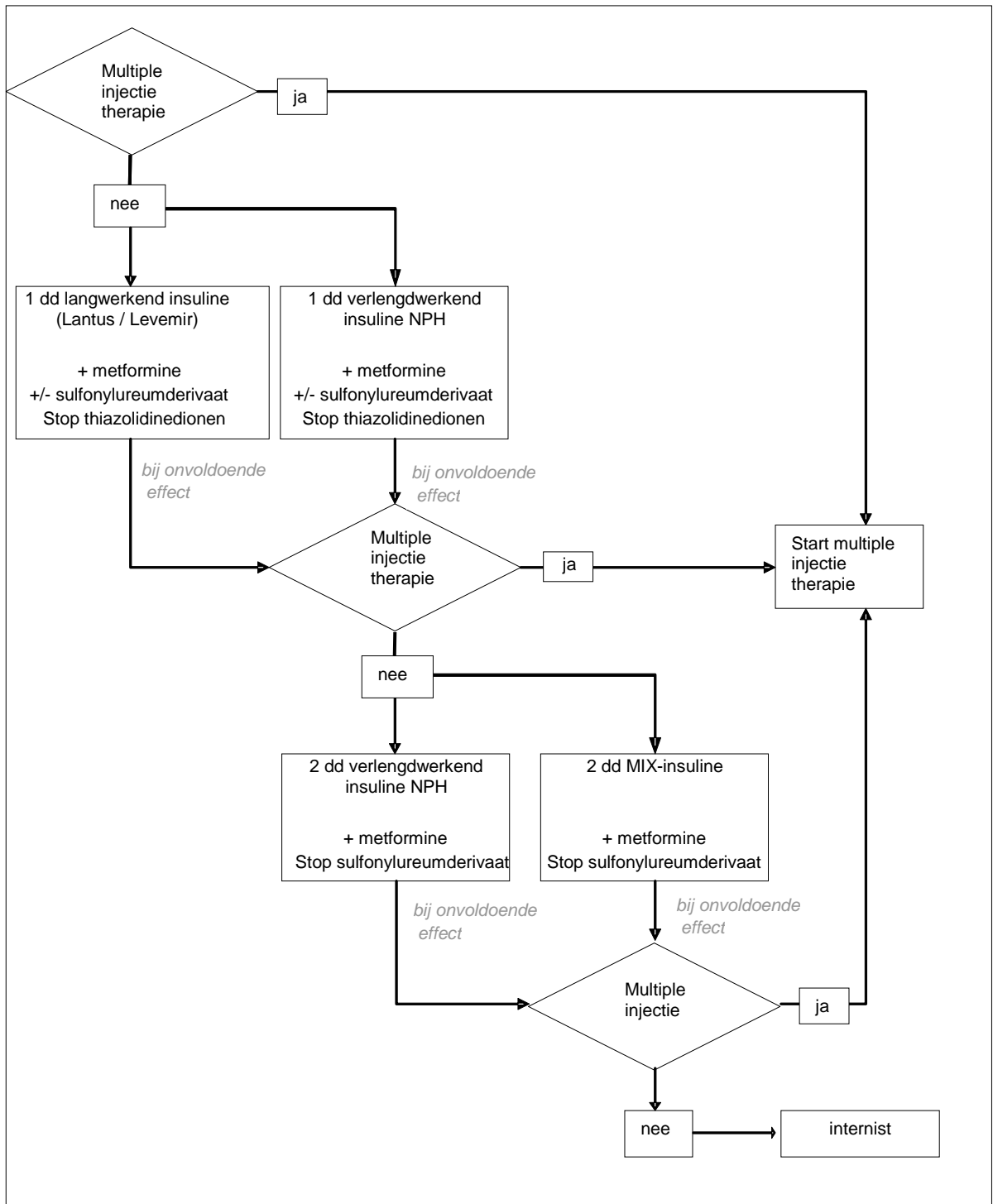
Bij start insuline therapie altijd eerst gedurende 2 dagen een 7 punts glucose curve (= voor en na ontbijt, lunch en avondeten en voor het slapen gaan) bepalen. Het is belangrijk om de insuline op een vast moment van de dag te spuiten waardoor de regelmaat en therapie-trouw wordt bevorderd.

Zodra er overgestapt wordt op insuline dient de behandelaar zich af te vragen in hoeverre deze patiënt primair een kandidaat is voor behandeling met multiple injectie therapie dan wel voor een combinatietherapie van orale medicatie en insuline.

Patiënt is kandidaat voor multiple injectie therapie indien hij/zij gemotiveerd, bereid én in staat is, om actief diabetes te behandelen. Overige patiënten kunnen conform situatie en wens met overige stappen uit het algoritme in figuur 2 behandeld worden. Te denken valt aan ouderen, al dan niet geïnstitutionaliseerd, lichamelijk en/of geestelijk gehandicapt, patiënten met ernstige co-morbiditeit, terminale ziekten of patiënten die absoluut geen multiple injectie therapieschema willen.

Indien gekozen wordt voor multiple injectie therapie (=MIT) in de 1<sup>e</sup> lijn, is kennis van de verschillende insuline soorten onontbeerlijk. Kennis van de werkingsprofielen van de (ultra-) kortwerkende en (middel-) langwerkende insulines is nodig. Daarnaast is ondersteuning door een diabetesverpleegkundige en diëtiste met speciale kennis over deze vorm van insuline therapie noodzakelijk. Natuurlijk kan ook een doorverwijzing naar de 2<sup>e</sup> lijn plaatsvinden om dit behandeltraject in te zetten waarna bij goede instructie en instelling de patiënt weer terugverwezen kan worden naar de 1<sup>e</sup> lijn.

**Figuur 2 Insulineschema**



Bij falen van deze medicatie dient opnieuw te worden overwogen of patiënt een kandidaat is voor multiple injectie therapie. Zo niet dan kan gekozen worden voor behandeling met 2 x daags verlengd werkende insuline gecombineerd met orale medicatie of een mix-insuline gecombineerd met orale medicatie. Indien ook deze therapie onvoldoende effectief blijkt te zijn is overzetting naar multiple injectie therapie onvermijdelijk. Deze keuze is in alle gevallen afhankelijk van de situatie van de patiënt en wordt in overleg met patiënt gemaakt. Altijd stoppen met DPP4 en GLP-1.

## Toepassing van insulineschema's

Indien het niet lukt het glucosegehalte met tabletten afdoende te reguleren, kan een avonddosering insuline aan de medicatie worden toegevoegd volgens stappenplan:

### **MULTIPLE INJECTIE THERAPIE**

- Voor instelling op multiple injectie therapie (MIT) worden de volgende randvoorwaarden geadviseerd:
- ondersteuning door diabetesverpleegkundige én dietist met aantekening
  - zelfcontrole en zelfregulatie door patient is mogelijk
  - protocol 'bij-regelschema' en protocol 'Disregulatie' zijn bekend en aanwezig
  - de MIT-cursus van Zorgnetwerk Midden-Brabant hebben gevolgd
- Geadviseerd wordt om op maandag te starten met MIT-instelling. Dit in verband met optimale ondersteuningsmogelijkheden door diabetesverpleegkundigen.

Indien niet aan deze voorwaarden kan worden voldaan dan instelling MIT therapie in overleg met internist.

(Terug)verwijzing van 2<sup>e</sup> naar 1<sup>e</sup> lijn na overleg tussen internist en huisarts.

- Stap 1: stop SU, TZD, DPP-4 en GLP-1  
Continueer metformine
- Stap 2: gebruik bij instelling een 4-punts dagcurve (= 3 dd preprandiaal en voor de nachtrust)
- Stap 3: starten volgens MIT-schema op basis van gewicht
- Stap 4: bijregelen per 2-3 dagen van langwerkend insuline (zie [bijregel-schema insuline](#)).
- Stap 5: bijregelen per 2-3 dagen van (ultra-) kortwerkende insuline (zie [bijregel-schema insuline](#))

## Starten MIT-schema

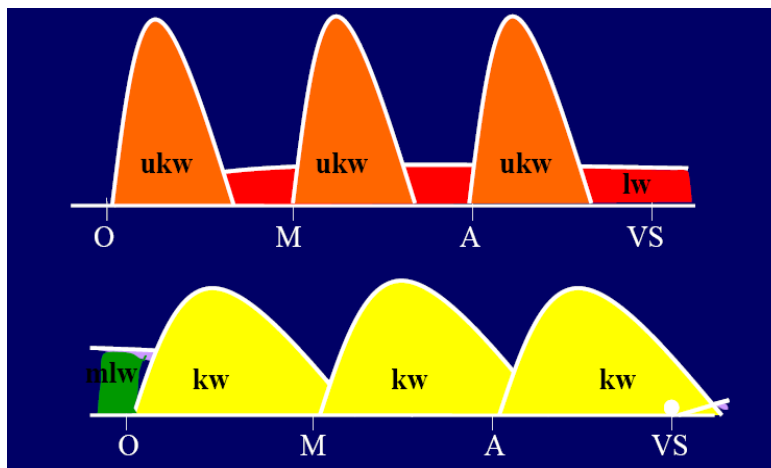
Insuline startdosering MIT				
Lichaamsgewicht	Ultrakortwerkende insuline			Langwerkende insuline éénmaal daags op een vast dagdeel
	Ontbijt	Lunch	Diner	
< 60 kg	2 <sup>E</sup>	2 <sup>E</sup>	2 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>
60-80 kg	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	4 <sup>E</sup>	6 <sup>E</sup>
>80 kg	6 <sup>E</sup>	6 <sup>E</sup>	6 <sup>E</sup>	8 <sup>E</sup>

naar Hoogenberg, et al. Insuline Therapie, 2<sup>e</sup> druk, pagina 29

Transmurale Regionale Richtlijn Diabetes mellitus type 2

Meet de bloedglucose elke dag voor het spuiten en zondag 7-puntsdagcurve (voor en na ontbijt, diner, lunch en voor het slapen)

Evaluatie van de insulinedosering op basis van 4-punts dagcurve, HbA1c-bepaling en nachtelijke hypo's.



### OVERZETTEN VAN 1-2 DD INSULINE NAAR MIT

- Stap 1: stop SU, TZD, DPP-4 en GLP-1  
continueer metformine
- Stap 2: bereken de totale hoeveelheid insuline die per dag wordt gebruikt.
- Stap 3: start met langwerkend insuline: 1/3 van de totale hoeveelheid insuline per dag
- Stap 4: start met (ultra-) kortwerkend insuline: 2/3 van de totale hoeveelheid insuline per dag verminderd met 15% van de totale hoeveelheid insuline per dag.  
Deze hoeveelheid (ultra-) kortwerkend insuline wordt gelijk verdeeld over de 3 maaltijden.
- Stap 5: bijregelen insuline per 2-3 dagen (zie bijregel-schema insuline).

Voorbeeld: de totale hoeveelheid insuline voor het overzetten naar MIT was 90 E.  
Dit wordt dus na omzetting:  
 $1/3$  van 90 E = 30 E langwerkend insuline;  $2/3$  (=60 E) – 15% van het aanvankelijk totale aantal eenheden van 90 E (=14 E) = **46 E** en dus afgerond op hele getallen 3 maal daags 15 E (ultra-) kortwerkende insuline.

### **1 DD LANGWERKEND INSULINE**

- Combineer orale medicatie met één maal per dag langwerkend Insuline (Lantus of Levemir) of verlengdwerkende Insuline NPH voor het slapen.
- Stap 1:** Orale medicatie:
- **stop SU** → indien continueren SU: CAVE hypo's en overweeg om de dosering aan te passen
  - **stop TZD, DPP-4 en GLP-1**
  - continueer metformine.
- Stap 2:** Gebruik bij instelling een 4-puntsdagcurve (= 3 d.d. preprandiaal en voor de nachtrust).
- Stap 3:** Start naast de orale medicatie met 6 – 10 E verlengd werkende insuline voor de nachtrust. Lantus of Levemir kunnen op ieder moment van de dag worden gebruikt. Startdosering 6 – 10 E.
- Stap 4:** Bijregelen insuline per 2 – 3 dagen (zie [bijregelschema insuline](#)).

### **2 DD NPH-INSULINE + METFORMINE**

- Combineer orale medicatie met twee maal per dag verlengdwerkende Insuline.
- Stap 1:** Orale medicatie:
- **stop SU** → indien continueren SU: CAVE hypo's en overweeg de noodzaak om de dosering aan te passen.
  - **stop TZD, DPP-4 en GLP-1**
  - continueer metformine.
- Stap 2:** Gebruik bij instelling een 4-puntsdagcurven (= 3 d.d. preprandiaal en voor de nachtrust).
- Stap 3:** Vervroeg de verlengd werkende avondinsuline naar vóór de avondmaaltijd en voeg 6 - 10 E verlengd werkende insuline toe vóór het ontbijt.
- Stap 4:** Bijregelen insuline per 2-3 dagen (zie [bijregelschema insuline](#)).

Evaluatie van de behandeling op basis van nuchtere glucose, HbA1c-bepaling, preprandiale glucosewaarden en nachtelijke hypo's.

### **MIX-INSULINE + METFORMINE**

- Combineer metformine met twee maal per dag MIX-insuline.
- Stap 1:** Orale medicatie:
- stop SU, TZD, DPP-4, GLP-1.
  - continueer metformine.
- Stap 2:** Gebruik bij instelling een 4-puntsdagcurven (= 3 d.d. preprandiaal en voor de nachtrust).

- Stap 3:** De ochtendinsuline vóór het ontbijt en de avondinjectie vóór de avondmaaltijd.  
Geadviseerde startdosering: zie figuur Startdosering mixinsuline hieronder.
- Stap 4:** Bijregelen insuline per 2-3 dagen ([zie bijregel-schema insuline](#)).

Evaluatie van de behandeling op basis van nuchter glucose, HbA1c-bepaling, preprandiale glucosewaarden en nachtelijke hypo's.

## Startdosering mixinsuline

**Tabel 11.** Startdosis 2x daags mix-insuline bij type 2 diabetes mellitus

Lichaamsgewicht	Insuline vóór het ontbijt	Insuline vóór het avondeten
< 60 kg	12 E	6 E
60-80 kg	16 E	8 E
80-100 kg	22 E	10 E
>100 kg	30 E	20 E

**SU en TZD stoppen, MF handhaven**

Naar Hoogenberg, et al. insuline Therapie, 2<sup>e</sup> druk, pagina 34

### OVERZETTEN VAN 1-2 DD INSULINE NAAR MIX

- Stap 1: stop SU, TZD, DPP-4 en GLP-1  
continueer metformine
- Stap 2: bereken de totale hoeveelheid insuline die per dag wordt gebruikt.
- Stap 3: neem hiervan 80%
- Stap 4: geef hiervan 2/3 MIX in de ochtend en 1/3 MIX in de avond.
- Stap 5: bijregelen insuline per 2-3 dagen (zie bijregel-schema insuline).



## Bijregelschema insuline

Aanpassen NPH-insuline, Lantus en Levemir voor het slapen of de avondmaaltijd

- insuline ophogen met stapjes van 1 – 4 eenheden om de 3 dagen zolang de nuchtere bloedglucosewaarde > 6,5 mmol/l is.
- insuline dagelijks verlagen met stapjes van 2 - 4 eenheden indien de nuchtere bloedglucosewaarde < 4 mmol/l is.

Aanpassen NPH-insuline, Lantus en Levemir voor het ontbijt

- insuline ophogen met stapjes van 1 – 4 eenheden om de 3 dagen zolang de bloedglucosewaarde voor de avondmaaltijd > 6 mmol/l is.
- insuline dagelijks verlagen met stapjes van 2 - 4 eenheden indien de bloedglucosewaarde voor de avondmaaltijd < 4 mmol/l is.

Aanpassen (ultra-) kortwerkende insuline

- Indien de bloedglucosestijging na de injectie 3 maal achtereen boven de individuele streefwaarden is, moet de (ultra-)kortwerkende insuline worden opgehoogd:
  - Indien totaal  $\leq 40$  E insuline per dag de '1 op 2,5-regel': Er moet 1 eenheid (ultra-)kortwerkende insuline extra gespoten worden om een daling van 2,5 mmol/l te realiseren.
  - Indien totaal > 40 E insuline per dag de '100-regel': Het effect van 1 extra eenheid insuline op de daling van de glucose kan berekend worden door 100 te delen door de totale dagdosis insuline.  
Bijvoorbeeld: iemand gebruikt 66 E per dag. Dit betekent dat 1 extra eenheid insuline  $100:66= 1,5$  mmol/l glucosedaling geeft.  
Maximaal 4 eenheden per dosis erbij.  
Voor aanpassingen van (ultra-)kortwerkende insuline bij acute ontregeling wordt verwezen naar het bijgevoegde protocol: disregulatie bij Diabetes Mellitus type 2.

## Randvoorwaarden insulinetherapie

De instelling van de patiënt met Diabetes Mellitus type 2 met insuline kan door de huisarts worden verricht<sup>47</sup>. De huisarts kan ook verwijzen naar een internist. Ter voorbereiding op het gebruik van insuline moet de patiënt leren zijn eigen glucosespiegels te meten (zelfcontrole). Aanbevolen wordt om hiermee al te beginnen op het moment dat de patiënt maximaal met tabletten wordt behandeld<sup>48</sup>. Soms is gebruik van insuline slechts tijdelijk geïndiceerd, bijvoorbeeld bij een infectie.

De diabetesverpleegkundige zal de patiënt instrueren in het zelf controleren van het bloedglucosegehalte (zelfcontrole), de injectietechniek en eventueel het op geleide van de gemeten bloedglucosewaarden aanpassen van de insulinedosering (zelfbehandeling).

De patiënt wordt naar een diëtist verwezen. In overleg met de diëtist wordt bezien of aanpassing van het voedingspatroon, in relatie tot de hoeveelheid koolhydraten, nodig is in verband met de toediening van insuline.

Voor instelling op MIT worden de volgende randvoorwaarden geadviseerd:

- Ondersteuning door diabetesverpleegkundige én diëtist met aantekening.
- Zelfcontrole door patiënt is mogelijk.
- Protocol 'Bijregel-schema' en protocol 'Disregulatie' zijn bekend en aanwezig.
- Samenwerkingsrelatie met een internist die op de hoogte is van de door de huisarts toegepaste insulineschema's.
- Start op maandag met MIT-instelling.

Indien niet aan deze voorwaarden kan worden voldaan dan MIT- instelling in overleg met internist.

(Terug)verwijzing van 2e naar 1e lijn na overleg tussen internist en huisarts.

### **Pathofysiologische achtergronden**

Voor het vormgeven van deze rationele insulinetherapie bij diabetes type 2 is het goed zich rekenschap te geven van de pathofysiologische achtergrond van deze aandoening. Deze toont enerzijds veel overeenkomsten met die bij type 1 diabetes, anderzijds zijn er belangrijke verschillen die een heel andere benadering mogelijk en wenselijk maken.

Daarnaast is niet zelden de psychosociale en sociaal-geografische context (m.n. leeftijd, co-morbiditeit, persoonlijke vaardigheden, aan- of afwezigheid van mantelzorg en andere leefstijlkenmerken) vaak zeer verschillend bij type 1 en type 2 patiënten. Al deze facetten dienen te worden betrokken bij de uiteindelijke vormgeving van m.n. insulinetherapie.

Bij type 2 diabetes is sprake van zowel verminderde gevoeligheid voor insuline (zowel endogeen als exogeen) als van beta-celfalen. De orale therapie stimuleert de beta-cel of vermindert de insulineresistentie. Omdat m.n. in de vroege fase van de aandoening niet alle insuline ontbreekt, zijn de inspanningen erop gericht de nog aanwezige insulineproductie zoveel mogelijk uit te buiten in plaats van naar een volledige vervanging met exogeen insuline te streven. Dat laatste zal wel nodig worden als na verloop van jaren het verval van de betacel-functie steeds ernstiger vormen aanneemt.

Van belang is zich te realiseren dat hyperglykemie tot (reversibele) verergering van de insulineresistentie en vermindering van de insuline-secretie-capaciteit van de betacel kan leiden. Maatregelen die er toe leiden dat gedurende langere delen van de dag of nacht normoglykemie optreedt, bevorderen dat insulineresistentie en tekortschietende insulinesecretie verminderen. Naarmate dit fenomeen meer op de voorgrond staat (dus vooral in de vroege fase van de aandoening) kan met eenvoudige maatregelen de hyperglykemie bij type 2 diabetes worden bestreden. In de beginfase van de aandoening kan met toediening van langwerkend of verlengdwerkend insuline 1x daags gedurende het grootste deel van de dag praktisch normoglykemie worden bereikt. Eventueel kan een 2e injectie met NPH-insuline nog toegevoegde waarde hebben bij onvoldoende effect van 1x daags verlengdwerkend of langwerkend insuline.

Afhankelijk van het tempo van het betacelfunctieverval zal na kortere of langere tijd postprandiale hyperglykemie optreden. Deze zal eerder tot uiting komen naarmate de prandiale koolhydraatbelasting hoger is. Het lijkt dan ook het meest rationele om in deze situatie tevens voor die maaltijd substitutie met kortwerkend insuline toe te passen wanneer de endogene maaltijdinsulinesecretie tekortschiet.

In plaats van een tweede injectie met NPH-insuline, of wanneer het beleid daarmee gefaald heeft, kan men ook besluiten kortwerkend insuline toe te dienen vóór die maaltijden waarbij de glucosespiegel als regel gaat oplopen. Dat kan betekenen dat naast een injectie op bedtijd met NPH- of langwerkend insuline, vóór één, twee of

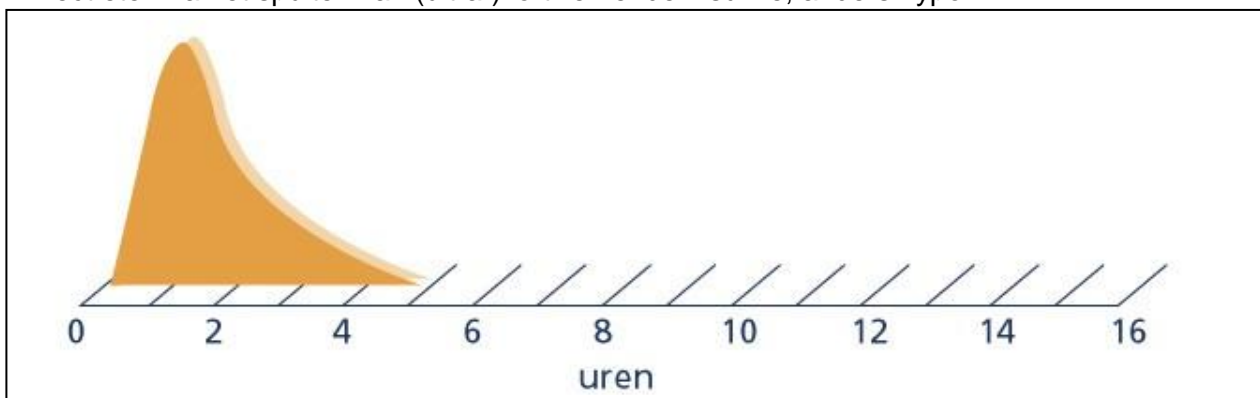
drie maaltijden (ultra-)kortwerkend insuline wordt gespoten. Op deze wijze wordt voor de patiënt maatwerk geleverd dat bovendien heel makkelijk aan de patiënt kan worden uitgelegd. De patiënt leert zo met (ultra-) kortwerkend insuline te werken en kan dat ook in noodtoestanden (bij ziekte en stress) toepassen. Hij kan er bovendien op een flexibele wijze zijn leven mee indelen en (na passende educatie) zonodig afwijkende glucosewaarden mee bijsturen.

De tweede in de richtlijn optioneel aangegeven methode om naast de basale ook de prandiale insulinebehoefte te dekken bestaat uit de 2x daagse toediening van een vast insulinemengsel van kort- en langwerkend (NPH-)insuline. Daarmee wordt enigszins de fysiologische insuline secretie nagebootst zodat er rond de etenstijden insulinepieken worden verkregen die de maaltijd insulinebehoefte bij benadering kunnen dekken. Om dit goed te benutten is het nodig de maaltijden zoveel mogelijk te gebruiken tijdens deze pieken van de insulinespiegel en tevens de hoeveelheden koolhydraten in deze maaltijden op de hoogte van deze pieken af te stemmen. Dat kan een ernstige wissel op de flexibiliteit van het leef- en eetpatroon van de patiënt trekken. Zolang er nog een beduidende endogene insulineproductie is zal dat minder nauw letten. Dat verklaart dat bij een gedeelte van de type 2 patiënten ook met zo een insulineschema redelijke glucosewaarden worden bereikt. Bij ernstiger vormen van relatieve insulinedeficiëntie is deze vorm van insulinesubstitutie in de regel ontoereikend. M.n. in de nachtelijke uren treden daarmee problemen op: door het vlak na middernacht pieken van de insulinespiegels na de NPH-insuline-injectie voor de avondmaaltijd én de tekortschietende werkingsduur is het onmogelijk om én nachtelijke hypoglycaemie te voorkómen én een (bijna-)normale nuchtere glucosewaarde te bereiken. Overdag zal de patiënt zich verder aan strikte regelmaat moeten onderwerpen. Het voordeel van deze wijze van insuline-substitutie is dat er slechts twee injecties per dag gegeven hoeven te worden. De logistiek van de thuiszorg sluit daar als regel goed op aansluit in het geval dat de patiënt of de mensen in zijn directe omgeving niet in staat zijn de insuline zelf te injecteren.

### Werkingsprofielen insuline<sup>49</sup>

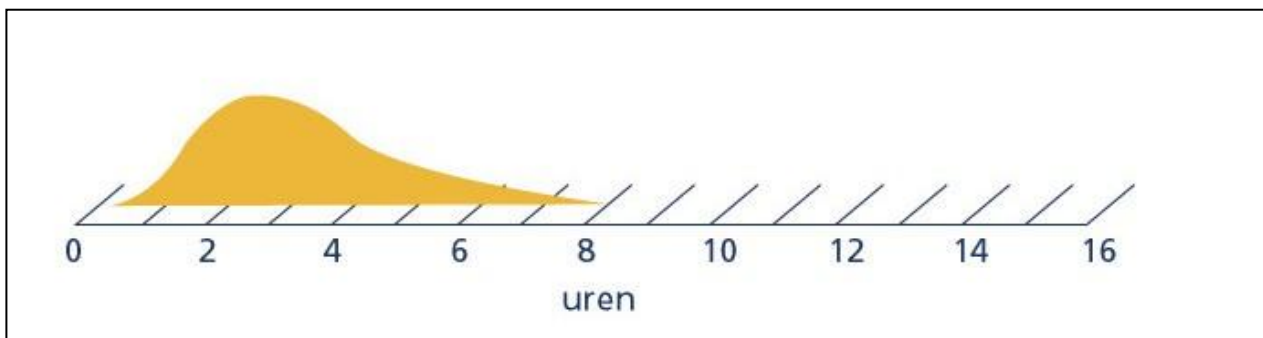
#### (Ultra-)kortwerkende insuline

Direct eten na het spuiten van (ultra-)kortwerkende insuline, anders hypo.



Generieke naam	Merknaam	Werking	Werkingsduur	Maximale werking
Insuline aspart	Novorapid®	binnen 10 – 20 min.	2 – 5 uur	1 - 3 uur
Insuline lispro	Humalog®	na 15 min.	2 – 5 uur	1 - 2 uur
Insuline glulisine	Apidra®	binnen 10 – 20 min.	2 – 5 uur	1 - 3 uur

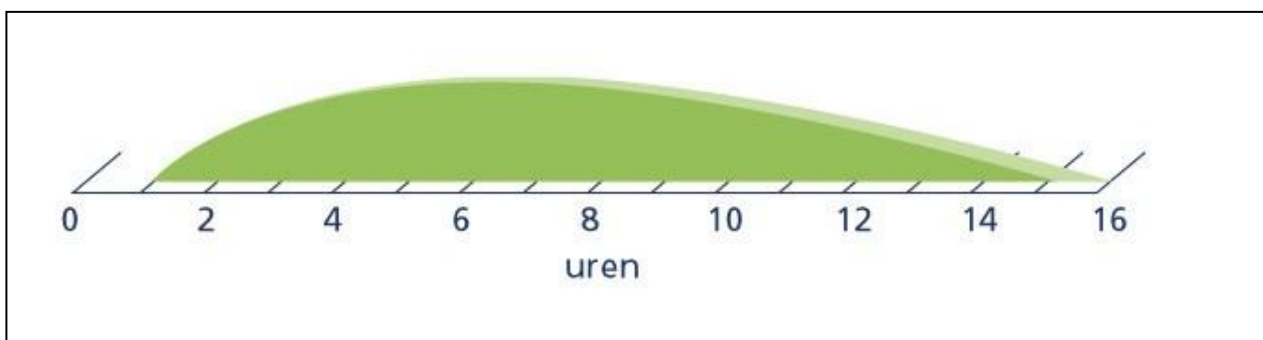
### Kortwerkende insuline



Generieke naam	Merknaam	Werking	Werkingsduur	Maximale werking
Insuline gewoon	Actrapid® Humuline Regular® Insuman Rapid® *	na 30 min.	7 – 9 uur	1 – 4 uur
* Niet opgenomen in het TRFC-formularium				

### Verlengd werkende insuline

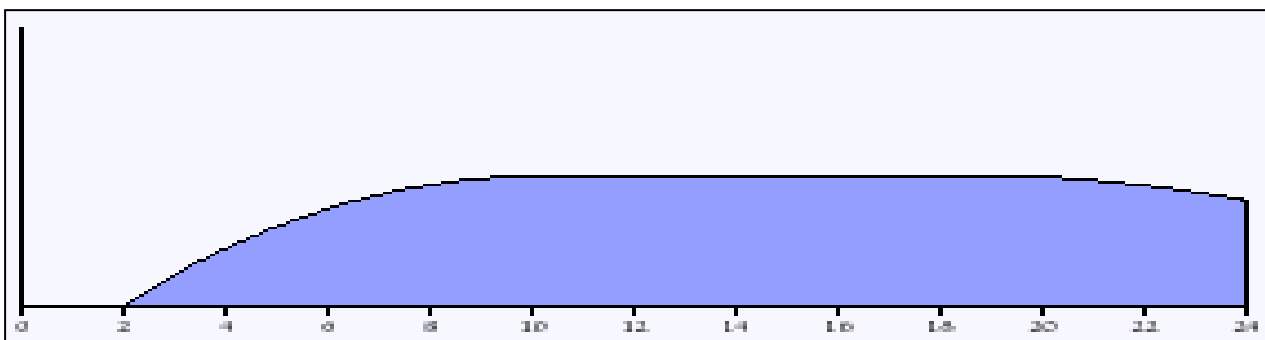
1dd spuiten voor de nachtrust. 2dd voor ontbijt en voor avondmaaltijd. Geen relatie met maaltijd.



Generieke naam	Merknaam	Werking	Werkingsduur	Maximale werking
Insuline isofaan	Insulatard® Humuline NPH® Insuman Basal®	na 1 – 2 uur	14 – 24 uur	2 – 12 uur
* Niet opgenomen in het TRFC-formularium				

### Langwerkende insuline

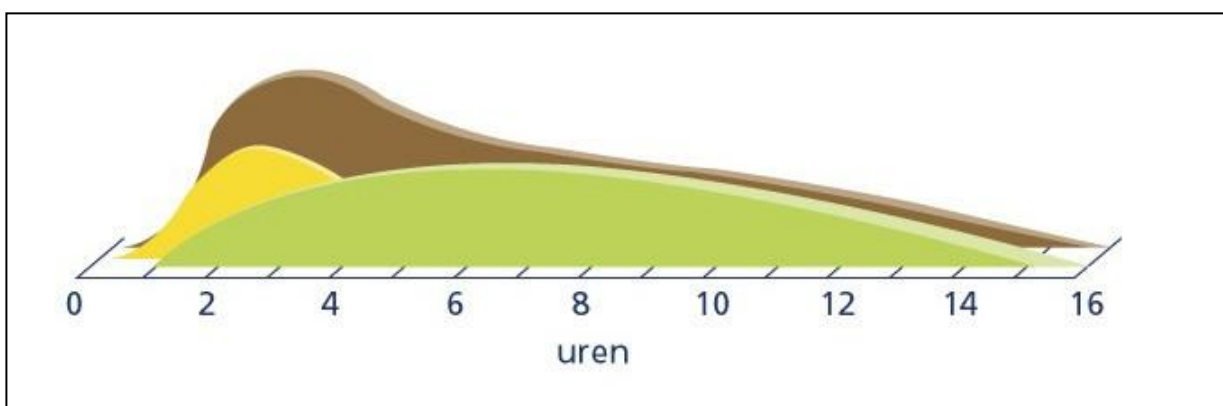
Veelal spuiten voor de nacht, op ander tijdstip van de dag ook mogelijk. Geen relatie met maaltijd.



Generieke naam	Merksnaam	Werking	Werkingsduur	Maximale werking
Detemir	Levemir®	na 1,5 uur	20-24 uur	24 uur
Glargine	Lantus®	Na 3 uur	20-24 uur	24 uur

#### Mengsel van kort - en langwerkende Insuline (mix)

De bruine curve is het totale werkingsprofiel: optelling van de 2 soorten insulines in de mix. De piek in de bruine curve wordt met name beïnvloed door de (ultra-) kortwerkende insuline (gele kleur).



Merksnaam	Samenstelling
<b>Mix met ultrakortwerkende insuline **</b>	
NovoMix 30	30 % ultrakortwerkende insuline 70 % verlengdwerkende insuline
Humalog Mix 25®	25 % ultrakortwerkende insuline 75 % verlengdwerkende insuline
<b>Mix met kortwerkende insuline ***</b>	

Insuman Comb 25® *	25 % kortwerkende insuline 75 % verlengdwerkende insuline
Insuman Comb 50® *	50 % kortwerkende insuline 50 % verlengdwerkende insuline
* Niet opgenomen in het TRFC-formularium	

\*\* Bij mix met ultrakortwerkende insuline: direct eten na spuiten, anders hypo.

\*\*\* Bij mix met kortwerkende insuline: 20 minuten wachten na spuiten alvorens te eten.

## Behandeling andere risicofactoren

### Roken

Patiënten die roken, wordt dringend geadviseerd daarmee te stoppen<sup>50</sup>. Ter motivatie van de patiënt kan gebruik gemaakt worden van de risicotabel voor personen zonder hart- en vaatziekten. Ook het NHG-cahier 'Stoppen met roken' en het lokale stoppen-met-rokencursusaanbod (GGD/Thebe) kunnen hierbij nuttige diensten bewijzen.

### Gewicht en buikomvang

Hiervoor wordt verwezen naar de [dieetbehandeling](#).

### Bloeddruk

De hieronder geformuleerde toelichting op het hypertensiebeleid bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 is gebaseerd op de Transmurale richtlijn hypertensie Midden-Brabant. Het algoritme in figuur 3 komt overeen met deze richtlijn (TRFC, 2004). De richtlijn is opgesteld door de werkgroep hypertensie van de TRFC en gebaseerd op consensus binnen de hypertensiewerkgroep. Er is gekozen voor een gestructureerde, pragmatische en duidelijke aanpak. Zo worden er in de richtlijn voor de medicatie stofnamen genoemd en een lijst van GELIJKWAARDIGE alternatieven.

#### *Incidentie*

De incidentie van hypertensie bij patiënten met Diabetes Mellitus is hoog, getallen variëren rond de 50%. Adequate instelling van de bloeddruk heeft een gedocumenteerd beschermend effect op het ontstaan en de progressie van met name macrovasculaire complicaties.

#### *Streefwaarde*

Uit gerenommeerde studies zoals de HOT en UKPDS-trial is het belang van adequate bloeddrukregulatie overduidelijk aangetoond, met name voor harde cardiovasculaire eindpunten.

Deze onderzoeken tonen aan: hoe lager hoe beter<sup>51</sup>. De huidige internationaal vastgestelde streefwaarde is  $\leq 130/80$  mmHg.

Bij ernstig cardiovasculair gecompromitteerde patiënten met diabetes is de streefwaarde  $\leq 120/80$  mmHg.

Conform de NHG standaard willen wij in deze transmurale richtlijn een bloeddruk  $< 140/80$  mm Hg adviseren. Bij aanwezigheid van meerdere risicofactoren op hart-vaat-ziekten is een bloeddruk  $< 130/80$  na te streven.

#### *Medicatie*

Voor het bereiken van de streefwaarde van  $< 140/80$  mmHg zijn in de praktijk vaak 3 of meer middelen nodig. De keuze voor bepaalde medicatie is subtiel en de keuze voor een alternatief is niet goed/fout te beoordelen. Cruciaal is dat de instelling op antihypertensieve medicatie om een actief beleid vraagt met een evaluatiecyclus van 6 weken.

Bij gereguleerde hypertensie wordt de controletermijn verlengd tot 1 x per 3-4 maanden.

In het algoritme is voor iedere medicatieklasse een specifiek eerste keus aangegeven. In een aparte lijst onder het algoritme zijn de gelijkwaardige, alternatieve keuzes binnen deze medicatieklasse alfabetisch gerangschikt weergegeven.

Bij het voorschrijven van een ACE-remmer of A2-antagonist<sup>52</sup> dient de nierfunctie bij het begin van de therapie te worden gecontroleerd, met name bij ouderen. Bij patiënten met gestoorde nierfunctie beginnen met lage dosering ACE-remming of A2-antagonisten en ophogen onder controle van serum kreatinine en kalium.

#### *Natriumgebruik*

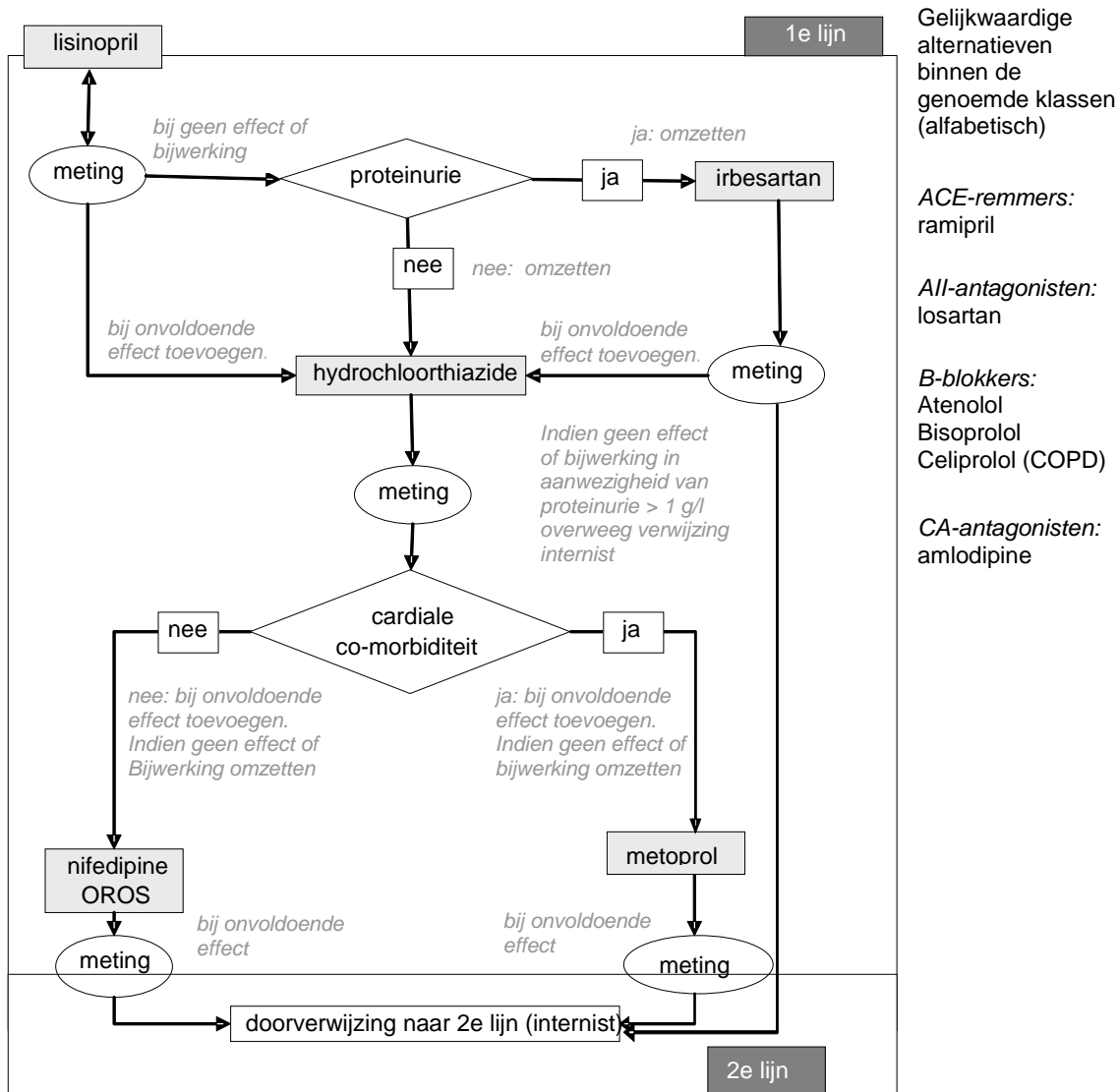
Als algemene richtlijn geldt dat overmatig zoutgebruik dient te worden ontraden. Bij remming van het RAAS middels ACE of A2 medicatie heeft een aanvullend matig gebruik toegevoegde waarde bij de behandeling van hypertensie.

#### **Indicaties verwijzing 2e lijn**

- **Acuut**  
De richtlijn betreft de behandeling van chronisch verhoogde bloeddruk. Het gaat hierbij niet om de behandeling van een (dreigende) hypertensieve crisis: deze patiënten dienen altijd te worden verwezen.  
Voor alle duidelijkheid zijn indicaties voor verwijzing hieronder aangegeven:
  - Op geleide van de bloeddruk alleen: ernstig verhoogde bloeddruk (in de regel hoger dan 250 mmHg systolisch of 140 mmHg diastolisch).
  - Iedere andere verhoogde bloeddruk in combinatie met verschijnselen van acute cerebrale of renale symptomen zoals visusklachten, nierfunctiestoornissen of neurologische uitval.
- **Regulier (proteïnurie >1 gr/24 uur)**  
Bij proteïnurie en indien na omzetting op irbesartan of een gelijkwaardig alternatief er geen effect is of bijwerkingen optreden dan dient verwijzing naar de 2e lijn te worden overwogen.  
Ook indien bij drie middelen geen adequate regulatie van de bloeddruk wordt bereikt dient naar de internist te worden verwezen.

De behandeling van hypertensie kan niet los worden gezien van andere risicofactoren; de richtlijn hypertensie van het TRFC verwijst hiervoor naar de ESH-adviezen aangaande de behandeling van begeleidende hypercholesterolemie alsook de behandeling met plaatjesaggregatieremmers (2003 Guidelines for the management of arterial hypertension, European Society of Hypertension & European Society of Cardiology).

**Figuur 3** *Beleid hypertensie bij Diabetes Mellitus type 2*



## Lipidenbeleid

Conform de NHG standaard Diabetes mellitus type II en de regionale richtlijn primaire en secundaire preventie bij dyslipidemie van de TRFC worden de onderstaande criteria gehanteerd voor mensen met Diabetes Mellitus type II. De beslissing om met behandeling te starten wordt genomen op basis van het gemiddelde van tenminste 2 metingen die in ieder geval enkele weken uit elkaar liggen.

1. Altijd een totaal lipidspectrum bepalen, tenzij de levensverwachting < 5 jaar is. Dit lipidspectrum wordt jaarlijks gecontroleerd.
2. Streefwaarde LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l
3. Streefwaarde cholesterol < 4,5 mmol/l
4. Bij verdenking familiale hypercholesterolemie (= cholesterol > 9 mmol/l of cholesterol-HDL-cholesterolratio > 8) verwijzen naar een internist.
5. Advies bij verdenking op hypertriglyceridemie of gecombineerde familiale hypercholesterolemie, indien ook triglyceride > 4,0 mmol/l bij een goede instelling van diabetes en na uitsluiting van secundaire oorzaken voor

hypercholesterolemie (nefrotisch syndroom, hypothyroïdie en alcoholabusus, TSH,  $\gamma$ GT, albuminurie, nuchter glucose): een internist consulteren.

Voor de behandeling van het verstoorde lipidspectrum is het stoppen met roken, indien van toepassing, het belangrijkste advies. De 1<sup>e</sup> keus in het medicamenteuze beleid is 1 dd simvastatine 40 mg. Indien de streefwaarde niet wordt gehaald na 3-6 maanden of bij hinderlijke bijwerkingen kan worden overgestapt op 1 dd atorvastatine 40 mg of 1 dd rosuvastatine 10 mg. Indien een statine niet wordt verdragen, kan een fibraat worden gebruikt (gemfibrozil 2 dd 600 mg).

De combinatie van een statine met een fibraat wordt voor de 1<sup>e</sup> lijn ten sterkste afgeraden. Dit dient volgens de expertisegroep in de 2<sup>e</sup> lijn te worden opgestart. Over de combinatie statine met ezetimide of monotherapie met ezetimide bestaat nog onvoldoende harde evidence op eindpunten om hier al een advies over te kunnen geven.

### **Plaats acetylsalicylzuur**

Uit onderzoek is gebleken dat acetylsalicylzuur bij DM minder effectief is. De oorzaak is niet geheel duidelijk, maar hyperglycaemie speelt waarschijnlijk hierin een rol. Overwogen zou kunnen worden om een hogere dosering acetylsalicylzuur te geven maar over de effectiviteit is nog onvoldoende bewijs en het risico op bijwerkingen zoals gastro-intestinale bloedingen dan neemt sterk toe.

In het kader van secundaire preventie van vaatziekten wordt geadviseerd om acetylsalicylzuur voor te schrijven bij diabetes type 2 patiënten. Hiervoor is inmiddels voldoende evidence en de voordelen wegen op tegen de risico's.

In het kader van de primaire preventie adviseert de expertisegroep bij diabetes type 2 patiënten met hoog cardiovasculair risico, en dus een statine indicatie, om ook acetylsalicylzuur aan de behandeling toe te voegen tenzij er een contra-indicatie voor acetylsalicylzuur bestaat. Meta-analyses laten zien dat bij toediening van lage doseringen acetylsalicylzuur (80 mg) per dag<sup>53</sup> bij personen ouder dan 40 jaar met Diabetes Mellitus type 2 en met een verhoogd cardiovasculair risico, een cardiovasculaire risicoreductie tot 30% haalbaar is. Onder verhoogd cardiovasculair risico verstaan wij patiënten met meerdere van de volgende risicofactoren: familiale belasting, hypertensie, dyslipidemie, roken of (micro)albuminurie.

Clopidogrel is bij diabetes waarschijnlijk effectiever, maar hiervoor is nog onvoldoende evidence. Over de rol van clopidogrel zal in de toekomst meer duidelijk worden maar hiervoor is op dit moment nog geen indicatie.

## Controles

Bij een patiënt zonder klachten en met een goede metabole regulering is driemaandelijks controle voldoende. Eenmaal per jaar wordt bij de controles extra aandacht besteed aan een aantal specifieke punten.

### Driemaandelijks controles

Anamnese:

- welbevinden, klachten/problemen, hypo's, medicatie, voedingspatroon, bewegen en vragen van de patiënt. Indien insuline vragen naar de zelfcontrole (4 punts dagcurven)<sup>54</sup>.

Lichamelijk onderzoek:

- tensie, voetcontrole <sup>\*</sup>), buikomvang, BMI<sup>55</sup> en indien insuline onderzoek van de spuitplaatsen.

Laboratorium:

- nuchtere glucose en HbA1c.

Beleid:

- indien geïndiceerd verwijzing naar internist of andere behandelaars, zoals podotherapeut, pedicure of diëtist<sup>56</sup>. Verwijzing naar oogarts één keer per jaar of per twee jaar (zie jaarlijkse controle).

- \* ) Bij een doorgemaakt ulcus, standsafwijkingen van de voet of ernstige neuropathie is het voetonderzoek een structureel onderdeel van de driemaandelijks controles. Zo niet dan op indicatie. Hiervoor wordt verwezen naar het voetprotocol.

### Jaarlijkse controles

Eenmaal per jaar is de controle uitgebreider. Het onderzoek wordt ten opzichte van de drie maandelijks controles uitgebreid met:

Anamnese:

- Vragen naar roken, visusproblemen, cardiovasculaire symptomen, neurologische symptomen en sexualiteit<sup>57</sup>. Tevens uitgebreidere anamnese naar leefstijl, zoals voedingspatroon en beweging<sup>58</sup>.

Lichamelijk onderzoek:

- Bepaling van gewicht en lengte, cq BMI, buikomvang
- Bloedvaten, reflexen, sensibiteit en uitgebreid voetonderzoek.

Laboratorium:

- Lipidenspectrum (T-chol/ HDL-ratio, T-chol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden), kreatinine, eGFR en microalbumine-kreatinineratio in ochtendurine.

Beleid:

- Indien geïndiceerd verwijzing naar internist of andere behandelaars, zoals podotherapeut, pedicure of diëtist. Verwijzing naar oogarts één keer per jaar of per twee jaar<sup>59</sup>.

Buiten de laboratoriumbepalingen gerelateerd aan de driemaandelijke en de jaarcontroles dienen, afhankelijk van het medicatiegebruik zoals TZD's en diuretica, ook leverfunctie en kaliumbepalingen worden aangevraagd.

Ook bij het ontbreken van klachten wordt de patiënt bij de jaarlijkse controle lichamelijk onderzocht waarbij gezocht wordt naar tekenen van chronische complicaties, bij insulinegebruikers inspectie van de spuitplaatsen. Een funduscopie of fundusfotografie gebeurt zo spoedig mogelijk na ontdekking van de Diabetes Mellitus type 2 en vervolgens jaarlijks. Alleen indien er sprake is van normotensie, een goede glucoseregulatie en er bij voorafgaande controle geen tekenen van retinopathie waren, kan met tweejaarlijkse controles worden volstaan. Oudere patiënten, controles afstellen op individuele situatie ([zie informatie onder "ouderen"](#)).

### Overzicht proces- en uitkomstindicatoren

Met de start in 2010 van de 1e lijns DBC Diabetes Mellitus in de regio Midden-Brabant wordt het belangrijk om een aantal indicatoren te registreren. Deze indicatoren zijn van belang voor het verkrijgen van de financiële vergoedingen voor deze DBC. Door lokale aanbesteders (in Midden-Brabant de RCH en DCT) zijn met de ziektekostenverzekeraars afspraken gemaakt over de vergoeding voor deze DBC en de aard en invulling van de indicatoren.

Inmiddels zijn de meeste Huisarts Informatie Systemen uitgerust met de benodigde protocollen die gebruikt kunnen worden voor de registratie van deze indicatoren. Uit deze protocollen kan bijna alle gevraagde informatie gemakkelijk worden gegenereerd, mits ze op de juiste manier worden ingevuld.

Hieronder zijn deze indicatoren weergegeven:

Parameter	procesmaat	resultaat per jaar
HbA1c	%gemeten	% < 53 mmol/mol (of < 7%)
Bloeddruk	%gemeten	% syst. < 140 mm Hg
BMI	%gemeten	% < 25, 25-30, >30 kg/m <sup>2</sup>
Oogonderzoek	%gecontroleerd	% DRP, slechtziend, blindheid
Voetonderzoek	%gecontroleerd	% SIM-score, ulcus, amputatie
Nierfunctieklaring	%gemeten	% > 60, 30-60, < 30 ml/min
Microalbuminurie	%gemeten	% micro-albuminurie, proteïnurie
Lipidenprofiel	%gemeten	% LDL < 2.5 mmol/l
Roken	%vastgelegd	% rokers, gestopte rokers
Consult diëtist	%vastgelegd	% consulten van nieuwe en bekende patiënten
Zelfregulatie	%vastgelegd	
Patiënt tevredenheid	%respons	
Complicaties		% overleden % nieuwe HVZ % nierdialyse/transplantatie
Nieuw ontdekte DM		aantal

DRP=diabetische retinopathie

SIM-score: zie [voetcontrole](#).

## **Beleid bij intercurrente ziekten**

Aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree interfereren met het glucosemetabolisme en kunnen vooral bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 die insuline gebruiken een hypo- of hyperglycaemie veroorzaken met potentieel ernstige gevolgen<sup>60, 61</sup>. Ter preventie van dehydratie wordt extra vochtinname in de vorm van bouillon en tijdelijke verhoging van de bloedglucose verlagende therapie op geleide van de bloedglucosespiegels aanbevolen. Het gebruik van insuline mag niet zonder meer worden gestaakt, ook niet indien minder voedsel wordt ingenomen. De huisarts dient de bloedglucosespiegels en de vochthuishouding van de diabetes patiënt met koorts, braken of diarree zorgvuldig te bewaken.

De expertisegroep wil er verder op wijzen dat andere aandoeningen, in het bijzonder neoplasmata die worden behandeld met corticosteroiden, kunnen leiden tot fors verhoogde bloedglucosewaarden met secundaire verschijnselen als dorst, polydipsie, polyurie en moeheid. Intensieve behandeling met bloedglucoseverlagende therapie (dus ook insuline) moet dan ook zeker aanbevolen worden, omdat dit kan leiden tot een aanmerkelijke verbetering van de kwaliteit van leven.

## Consultatie en verwijzing

Voor de huisarts zijn er meerdere situaties die consultatie van of verwijzing naar een andere hulpverlener wenselijk maken. De meest voorkomende indicaties zijn:

- voor periodieke controles, voor het aanleren van zelfcontroles of bij overzetting op insuline: diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner huisarts (PO);
- ter instructie op het gebied van het voeding- en dieetinzicht: diëtist;
- voor periodieke controle oogfundus: oogarts;
- voor instelling op insuline bij afwezigheid van genoemde randvoorwaarden of voldoende bekwaamheid van de huisarts: internist.
- voor diabetische voetproblematiek vaatchirurg, othopeed, podotherapeut, pedicure met gespecialiseerde aantekening.

Medische indicaties voor overleg, consultatie of verwijzing voor de huisarts naar de internist/diabetoloog zijn vastgelegd in tabel 5.

**Tabel 5. Indicaties voor overleg, consultatie of verwijzing tussen huisarts en specialist**

indicatie	verwijs criterium	bijzonderheden
<input type="checkbox"/> Gestoorde eGFR**)	<input type="checkbox"/> 45-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<input type="checkbox"/> consultatie <input type="checkbox"/> verwijzing
<input type="checkbox"/> Microalbumine/kreatinine ratio zonder verhoogd risico of aanwezige HVZ	<input type="checkbox"/> > 3,5 bij vrouwen <input type="checkbox"/> > 2,5 bij mannen (gemiddelde uit 3 bepalingen)	<input type="checkbox"/> consultatie <input type="checkbox"/> (regionale afspraak)
<input type="checkbox"/> Microalbumine/kreatinine ratio met verhoogd risico of aanwezige HVZ	<input type="checkbox"/> > 3,5 bij vrouwen <input type="checkbox"/> > 2,5 bij mannen (gemiddelde uit 3 bepalingen)	<input type="checkbox"/> verwijzing <input type="checkbox"/> (regionale afspraak)
<input type="checkbox"/> Macro-albuminurie	<input type="checkbox"/> man > 25 mg alb./mmol/mmol kreat <input type="checkbox"/> vrouw > 35 mg alb./mmol/mmol kreat <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 300 mg albumine per 24 uren urine</li> </ul>	<input type="checkbox"/> verwijzing
<input type="checkbox"/> Hypertensie *)	<input type="checkbox"/> ondanks polifarmacie niet bereiken van streefwaarden (< 140/80) <input type="checkbox"/> ondanks polifarmacie tensie > 160/95.	<input type="checkbox"/> overleg <input type="checkbox"/> verwijzing
<input type="checkbox"/> Gestoord lipidspectrum	<input type="checkbox"/> (verdenking op) FH of andere vetstofwisselingsstoornis indien T-chol/HDL-ratio > 8 of T-chol > 9 mmol/l <input type="checkbox"/> lipaemisch serum en TG > 4 mmol/l <input type="checkbox"/> indien combinatietherapie statine en fibraten	<input type="checkbox"/> verwijzing conform cholesterolconsensus Midden-Brabant (bijgevoegd)

indicatie	verwijscriterium	bijzonderheden
<input type="checkbox"/> Autonome neuropathie/ perifere neuropathie	<input type="checkbox"/> indien ernstige klachten en/of toename van klachten	<input type="checkbox"/> verwijzing volgens protocol diabetische voet
<input type="checkbox"/> Proliferatieve retinopathie	<input type="checkbox"/> indien niet alle risicofactoren optimaal behandeld	<input type="checkbox"/> overleg of consult.
<input type="checkbox"/> Diabetische voetulcus	<input type="checkbox"/> indien geen genezingstendens binnen 2 weken. <input type="checkbox"/> indien ernstig ulcus (diep/geïnfecteerd)	<input type="checkbox"/> verwijzing <input type="checkbox"/> spoedverwijzing: patiënt wordt binnen 24 uur gezien
<input type="checkbox"/> Ernstige hyperglycaemie en ernstige hypoglycaemie	<input type="checkbox"/> sufheid, dehydratie of braken. <input type="checkbox"/> coma. <input type="checkbox"/> indien hulp van derden noodzakelijk, coma of onvoldoende herstel van coma na ½ uur adequate behandeling <input type="checkbox"/> indien patiënt is ingesteld op SU.	<input type="checkbox"/> spoedconsult <input type="checkbox"/> spoedopname
<input type="checkbox"/> Zwangerschap	<input type="checkbox"/> Bij (wens tot) zwangerschap en diagnose Diabetes Mellitus.	<input type="checkbox"/> verwijzing
<input type="checkbox"/> Gebruik orale corticosteroiden	<input type="checkbox"/> Progressieve farmacothera- peutische behandeling van Diabetes Mellitus, ook bij maligniteit	<input type="checkbox"/> overleg of consult

\*) specifieke leeftijdscriterium van 75 jaar, daarna op indicatie afhankelijk van co-morbiteit.

\*\*) Dit wijkt lokaal af van de LTA chronische nierschade 2009

(<http://nhg.artsennet.nl>). De waarden van de eGFR zijn in deze richtlijn ongeacht de leeftijd gekozen vanwege de eenvoud en omdat het hier om mensen met Diabetes Mellitus gaat.

## Fundusfotografie

Fundusfotografie is een geschikte methode om te screenen op diabetische retinopathie. Hierbij worden in mydriasis 2 velden van het netvlies fotografisch vastgelegd. Uit onderzoek is gebleken dat een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 99% voor het detecteren van een visusbedreigende retinopathie wordt bereikt. Het advies is om dit één maal per jaar te laten verrichten. Alleen een glaucoom en een hoge hypermetropie zijn een contra-indicatie. Een glaucoom wordt in principe door de oogarts gecontroleerd en dan is fundusfotografie elders overbodig. Een hoge hypermetropie is een belemmering voor goede fundusfotografie en hoort dus ook bij de oogarts thuis.

De incidentie van diabetische retinopathie (DRP) is 3,5% en prevalentie onder diabetespatiënten type 2 is 13,6% (gegevens uit het jaar 2000).

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een retinopathie zijn: hyperglycemie, een duur van de diabetes >10 jaar, hypertensie, micro-albuminurie, proteinurie, dislipidemie, puberteit, zwangerschap, snelle verbetering van een hyperglycemie, abdominale obesitas, negroïde of hindoestaanse afkomst.

Fundusfotografie kan worden uitgevoerd door de oogarts, de optometrist en een zogenaamde grader. Een grader is een medewerker, die speciaal is opgeleid en werkt onder de verantwoordelijkheid van een oogarts. In de regio zijn optometristen opgeleid voor het uitvoeren van fundusfotografie. Zij zijn gecertificeerd door de oogartsen in de regio en worden jaarlijks bijgeschoold. Er is een goede relatie met de oogartsen en zij kunnen bij problemen contact zoeken met de oogarts. Deze optometristen zijn te vinden op: [www.oogvoorgezondheid.com](http://www.oogvoorgezondheid.com). Optometristen verrichten een anamnese, visusbepaling, drukmeting van de ogen, spleetlamponderzoek en fundusfotografie. Bij voorkeur in de ochtend fundusfotografie laten verrichten, omdat bij ernstige problemen de patiënt op dezelfde dag nog door de oogarts kan worden gezien. De optometristen ontvangen ook graag een korte verwijsbrief met alle relevante gegevens zoals naam, adres, woonplaats, duur diabetes, belangrijke co-morbiditeit (oa. cholesterol, hypertensie, oogproblemen) en medicatie.

Screening:

- Eerste screening binnen 3 maanden na de diagnose DM type 2.
- Jaarlijkse controle screening, eventueel na 2 jaar indien er geen retinopathie en geen risicofactoren zijn.
- Extra screening bij snelle verlaging van bloedglucosespiegels (bij pas ontdekte DM2 met hoge bloedglucosespiegels of instellen op insuline).

Algemeen verwijsadvies naar oogarts, liefst via verwijsbrief van huisarts:

- Lichte tot matige Niet-Proliferatieve Diabetische Retinopathie (NP-DRP), harde exsudaten buiten één papildiameter buiten de fovea: 3-6 maanden.
- Proliferatieve DRP, macula-oedeem of harde exsudaten binnen één papildiameter van de fovea: binnen 1 maand.
- Vaatnieuwvorming, preretinale bloeding, glasvochtbloeding en rubeosis: binnen 1 week.
- Plotselinge visusdaling (glasvochtbloeding, netvliesloslating): binnen 1 dag.

Gegevens uit EBRO richtlijn van het Nederlands Oogheekkundig Genootschap. 2006

## Reizen

De volgende punten behoeven extra aandacht voor mensen met diabetes die op reis gaan:

- tijdsverschillen waardoor aanpassing tijdstip medicatie inname of insuline toediening. Dit gaat makkelijker met kortwerkende middelen die rond de maaltijd moeten worden gebruikt
- ander levensritme tijdens de vakantie waardoor veranderde energie-huishouding en dus medicatie-behoefte
- andere voeding en etenstijden waardoor veranderde medicatie behoefte over de dag
- vochtverlies door warmte, diarree, braken. Preventief meenemen van ORS en druivensuiker; oppassen met diuretica
- hogere huidtemperatuur geeft versnelde opname van insuline waardoor de insuline sneller effect geeft; de werkingsduur blijft hetzelfde
- medicijn voorraad en houdbaarheid (medicijnpaspoort en reserve recept)
- bewaren/opslag/vervoer van medicatie (temperatuur bagageruim, koelkast op bestemming, medicatie verdelen over bagage wegens mogelijk verlies/vertraging van bagage)
- stress van het reizen zelf

- tijdstip van de start van het reizen waardoor de dagelijkse regelmaat geheel veranderd is met alle invloeden op de glucose spiegels en de medicatie-behoefte.

Dit vraagt maatwerk en kennis van zaken wat niet iedereen zal bezitten of zich eigen kan maken. Geen advies maar het inschakelen van een ervaringsdeskundige (bijv. diabetesverpleegkundige) is hier dan ook beter dan een verkeerd advies!

Reis-Checklist voor mensen met diabetes is te vinden op: [www.diabetesplein.nl](http://www.diabetesplein.nl)

### **Advies onderzoeken in het ziekenhuis**

Voor informatie met betrekking tot onderzoeken in het ziekenhuis verwijzen wij u naar de folders

**“Voorbereiding of nuchter voor een onderzoek? Hoe gaat u daarmee om als u diabetes met insulinegebruik heeft?”**

en

**“Voorbereiding of nuchter voor een onderzoek? Hoe gaat u daarmee om als u diabetes met tabletgebruik heeft?”**

Deze folders zijn te downloaden op de website van het Zorgnetwerk Midden-Brabant en op Lijn2.

### **Voetbeleid**

*De onderstaande informatie is een samenvatting uit de regionale richtlijn diabetische voet 2010 die in zijn geheel te vinden is op <http://www.zorgnetwerkmb.nl/>.*

#### Preventie & voorlichting

Elke patiënt met diabetes wordt geadviseerd elke 6 weken een pedicure met aantekening diabetische voet te bezoeken.

De huisarts bespreekt jaarlijks met de patiënt de volgende adviezen voor goede voetverzorging:

- controleer de voeten op wondjes, kloofjes of blaren (ook tussen de tenen);
- was de voeten dagelijks met lauw water en weinig zeep;
- droog de voeten goed, vooral tussen de tenen (niet te hard wrijven);
- knip de nagels recht af en niet te kort, zodat de zijkanten van de nagels niet in de huid groeien;
- smeer de voeten in (bijvoorbeeld met een beetje babyolie) zodat de huid niet uitdroogt;
- draag wollen of katoenen sokken (zonder dikke naden) en verschoon deze dagelijks;
- zorg voor goed passende schoenen van natuurlijk materiaal (dat vermindert de kans op blaren, likdoorns en eeltplekken);
- controleer de binnenkant van de schoenen op oneffenheden (zoals een spijkertje of een opgerolde binnenzool);
- wissel zo mogelijk dagelijks van schoenen;
- voorkom overbelasting en langdurige druk op dezelfde plekken van de voet;
- gebruik geen hete kruik, want daardoor kunnen brandblaren ontstaan;
- zorg voor voldoende beweging; voetgymnastiek stimuleert de doorbloeding van de voeten.

De patiënt wordt geadviseerd een afspraak te maken wanneer hij of zij wondjes, blaren of ontstekingen ontdekt, zeker als deze slecht genezen. Voetschimmel (roodheid, jeuk, kloofjes en schilfering) is ook een reden om contact op te nemen.

De huisarts geeft desgewenst deze adviezen op papier aan de patiënt mee: de *NHG-patiëntenbrief voetverzorging bij diabetes*.

#### Risicoclassificatie

Elke patiënt wordt ten minste één maal per jaar gescreend.

De risicoclassificatie is bepalend voor de frequentie waarop voetcontrole plaats heeft. Het probleem wat ten grondslag ligt aan de risicoclassificatie, bepaalt welke professional de voetcontrole uitvoert.

Risicoprofiel	Classificatie	Frequentie
<b>Ulcus of amputatie in de anamnese</b>	Simm's 3	1x per 1 - 3 maanden
<b>Voet met neuropathie en perifeer vaatlijden en/of tekenen van lokaal verhoogde druk</b>	Simm's 2	1x per 3 maanden
<b>Voet met neuropathie of perifeer vaatlijden zonder tekenen van lokaal verhoogde druk</b>	Simm's 1	1x per 6 maanden
<b>Voet zonder neuropathie en zonder perifeer vaatlijden</b>	Simm's 0	Screening 1x per jaar

#### Screening

Bij elke patiënt met diabetes wordt één maal per jaar een voetscreening afgenomen door de hoofdbehandelaar – de internist of huisarts. Wanneer additionele of frequentere screening noodzakelijk is, kan dit op verzoek van de hoofdbehandelaar uitgevoerd worden door een podotherapeut, diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner. De frequentie van de screening wordt bepaald door de risicoclassificatie.

De onderdelen die gecontroleerd worden bij een jaarlijkse voetscreening worden hieronder beschreven.

#### Voetscreening

1. voorgeschiedenis met ulcus aan voet of amputatie
2. Claudicatio intermittens
3. Perifeer vaatlijden
4. huiddefecten en/of tekenen van ontsteking
5. autonome neuropathie
6. overmatige eeltvorming
7. vormafwijkingen
8. drukplekken en uitstekende botdelen
9. sensibele neuropathie
10. Vibratiezin (diepere gevoel)
11. Limited Joint Mobility

### Behandeling en verwijzing

De podotherapeut dient – ongeacht de Simms classificatie - ingeschakeld te worden wanneer er sprake is van:

- limited joint mobility
- vormafwijkingen
- drukplekken
- eelt
- nagelproblemen

De podotherapeut beschikt over een uitgebreid voetcontrole formulier.

### Patiënt met voet ulcus

Is het ulcus van de patiënt niet geïnfecteerd, dan beoordeelt de huisarts dit om de paar dagen, bij voorkeur in samenwerking met de podotherapeut of de wondverpleegkundige. De wondbehandeling vindt plaats volgens de *Basis Richtlijn Wondbehandeling*<sup>62</sup>.

Geneest het ulcus met dit beleid niet binnen twee weken of verslechtert het ulcus in deze periode dan verwijst de huisarts de patiënt naar de multidisciplinaire voetenpoli. Voor verwijzing naar een podotherapeut of naar de tweede lijn vult de huisarts een verwijsbrief in.

Een patiënt die zich presenteert met een voetulcus, blaar, kloof of pijn aan de voet waarbij er geen sprake is van perifeer vaatlijden maar met verlies van perifere sensibiliteit wordt doorverwezen naar de multidisciplinaire voetenpoli.

### Patiënt met geïnfecteerd voet ulcus

Bij verdenking van een infectie, is het advies de patiënt direct door te verwijzen naar de vaatchirurg. Indien de huisarts overweegt zelf te starten met antibiotica, dient er eerst een kweek afgenomen te worden. Na de kweek kan gestart worden met Clindamycine 3 maal daags 600 mg per os met aanpassing op geleide van determinatie en antibiogram. Indien een smaller spectrum gewenst is, wordt Flucloxacilline 4 maal daags 500 mg of Amoxicilline/clavulaanzuur 3 maal daags 500/125 mg voorgeschreven.

Tijdens deze behandeling moet de patiënt het lopen beperken en moet de bloedglucose regulatie worden geoptimaliseerd. Bij pijn door neuropathie zorgt de huisarts voor pijnbestrijding.

Als bij herbeoordeling na 48 uur de tekenen van infectie niet zijn afgenomen verwijst de huisarts de patiënt direct naar de vaatchirurg.

Patiënten die zich presenteren met een diep geïnfecteerd voetulcus, of met een voet met roodheid, zwelling en temperatuursverhoging dienen direct te worden verwezen naar de vaatchirurg.

### Terugverwijzing

De vaatchirurg, podotherapeut, wondverpleegkundige en professional van de multidisciplinaire voetenpoli stellen na afloop van de door hen uitgevoerde behandeling de huisarts op de hoogte van het volgende:

- welke behandeling heeft plaatsgevonden?
- wat is het resultaat van de behandeling?
- welke afspraken zijn gemaakt met de patiënt?
- wat kan de huisarts doen in de verdere behandeling?
- wat kan de huisarts doen om recidief te voorkomen?

Ook wordt in de brief benoemd dat de verantwoordelijkheid betreffende deze patiënt terug is bij de huisarts.

## VERANTWOORDING

### <sup>1</sup> Evidence based medicine

De term evidence-based medicine is in de jaren tachtig van de vorige eeuw ontstaan aan de McMasters Medical School in Canada, oorspronkelijk als naam voor een nieuwe onderwijsmethode<sup>a, b</sup>. In het model van de evidence-based medicine wordt de informatie over de individuele patiënt verkregen uit anamnese, voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek, gecombineerd met uit klinisch-wetenschappelijk onderzoek verkregen kwantitatieve gegevens over de oorzaken van ziekte, de waarde van diagnostische bevindingen, de prognose van de patiënt en effecten van therapeutische interventies. Klinisch-wetenschappelijk onderzoek wordt ontworpen op grond van pathofysiologische en biomedische inzichten, en ook bij de toepassing van de resultaten van dit onderzoek bij de behandeling van de individuele patiënt kan de arts niet zonder pathofysiologisch redeneren. In het individuele beslissingsproces speelt een drietal categorieën een rol. (figuur 1)

- a. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence Based Medicine: what is what and what isn't? BMJ 1996; 312: 71 - 2.
- b. Offringa M, Assendelft WJJ, Scholten RJPM, Red. Inleiding in Evidence Based Medicine. Klinisch handelen gebaseerd op bewijsmateriaal. Bohn, Stafleu, Van Loghem 2000.

### <sup>2</sup> Diabetes mellitus type 2

In deze standaard wordt consequent gesproken van Diabetes Mellitus type 2, te onderscheiden van Diabetes Mellitus type 1, waarmee wordt aangesloten bij recente afspraken betreffende de nomenclatuur<sup>a, b</sup>. De aanduidingen insuline afhankelijke diabetes en niet-insuline afhankelijke diabetes (in de Angelsaksische literatuur veelal afgekort als IDDM en NIDDM) zijn te verwarrend gebleken.

- a. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 1997;20:1183-97.
- b. Krans HMJ. Diabetes mellitus: nieuwe classificatie naar

### <sup>3</sup> Voorkomen bij etnische groeperingen

Over het voorkomen van Diabetes Mellitus onder de verschillende etnische groeperingen in Nederland is weinig bekend. Turken en Marokkanen behoren evenals Nederlanders tot het Kaukasische ras; er zijn geen aanwijzingen dat Diabetes Mellitus type 2 bij hen vaker of minder vaak voorkomt dan bij autochtonen. De prevalentie van de ziekte bij Indonesiërs die in Nederland wonen is niet onderzocht, doch er zijn wel gegevens over het vaker voorkomen bij in Nederland wonende Surinamers van Hindoestaanse afkomst (prevalentie 1,5-3 maal de Nederlandse)<sup>a, b, c</sup>. Ook over Surinamers van Creoolse herkomst bestaan aanwijzingen voor een verhoogde prevalentie<sup>d</sup>.

- 
- a. Reitsma WD, Mooy JM, Heine RJ. Diagnostiek, epidemiologie en prognose van Diabetes Mellitus. In: Van Ballegooie E, Heine RJ (red). Diabetes Mellitus. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1995:12-24.
  - b. Berghout A, Dijkstra S. Diabetes mellitus type 2 bij Hindoestanen; nieuwe verschijningsvormen van oude ziektebeelden. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:3-7.
  - c. Bongers I, Westendorp RGJ, Stolk B, Huysmans HA, Vandenbroucke JP. Vroegtijdige coronaire hartziekten samengaan met Diabetes Mellitus type 2 bij personen van Hindoestaanse afkomst. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:16-8.
  - d. Querido J. De prevalentie van Diabetes Mellitus type 2 in een achterstandsbuurt. Huisarts Wet 1995;38:250-4.

#### <sup>4</sup> Incidentie in relatie tot leeftijd

Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. Ziekten in de huisartspraktijk. 2e druk. Utrecht: Wetenschappelijke uitgeverij Bunge, 1996.

#### <sup>5</sup> Relatie met cardiovasculaire aandoeningen

In de Hoornstudie, een bevolkingsonderzoek naar het vóórkomen van stoornissen in de glucosetolerantie en cardiovasculaire risicofactoren onder 2484 inwoners van de gemeente Hoorn in de leeftijd van 50-74 jaar, werd bij 118 personen voor het eerst Diabetes Mellitus type 2 vastgesteld, terwijl het aantal bekende patiënten met Diabetes Mellitus 90 bedroeg. De prevalentie van hypertensie, hypertriglyceridemie en een verlaagde HDL-cholesterolspiegel was bij degenen met Diabetes Mellitus type 2 ruim twee keer zo hoog als bij mensen met een normale glucosetolerantie (57, 36, 18 respectievelijk 24, 14, 9%)<sup>a,b</sup>.

In een ander Nederlands onderzoek onder 265 nieuw ontdekte patiënten met Diabetes Mellitus type 2 werden bij het stellen van de diagnose in vergelijking met een controle groep significant vaker hypertensie (40 versus 23%) en vetstofwisselingsstoornissen (10 versus 3%) vastgesteld. Het voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen ten tijde van het stellen van de diagnose was in deze studie niet significant verhoogd (24 versus 19%)<sup>c</sup>. Elders werden bij 133 nieuw ontdekte patiënten met Diabetes Mellitus type 2 van 45-64 jaar in vergelijking met een voor leeftijd en geslacht gemaakte controlegroep significant hogere waarden voor wat betreft LDL-cholesterolspiegels, triglyceridenspiegels, prevalentie van hypertensie, myocardinfarct en coronairlijden gevonden<sup>d</sup>. Ook zoals blijkt uit de Framingham studie was het ontstaan van Diabetes Mellitus type 2 bij 50-plussers geassocieerd met het voorkomen van een verhoogd LDL-cholesterolgehalte, een verlaagd-HDL-cholesterolgehalte, overgewicht, het gebruik van diuretica en cardiovasculaire aandoeningen<sup>e</sup>.

- a. Beks PJ, Mackaay AJC, De Neeling JND, De Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia 1995;38:86-9.
- b. Mooy JM. Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus in a general caucasian population [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 1995.
- c. De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. Diabetic Medicine 1995;12:117-22.

- 
- d. Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985;28:653-9.
  - e. Wilson PWF, Keavan MA, Kannel WB. Epidemiology of diabetes in the elderly. The Framingham Study. *Am J Med* 1986;80:(suppl 5A) 3-9.

#### <sup>6</sup> Relatie met oogafwijkingen

Amerikaans onderzoek toonde aan dat bij 21% van de personen met nieuw gediagnosticeerde diabetes retinopathie aanwezig is. Uit het verband tussen bekende diabetesduur en de prevalentie van diabetische retinopathie kon worden berekend dat de retinopathie zich gemiddeld 7 jaar voor de klinische diagnose begint te ontwikkelen. Bij 4% bleek op korte termijn lasertherapie noodzakelijk.

Harris MI. Undiagnosed NIDDM, clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;16:642-52.

#### <sup>7</sup> Relatie met neuropathie

De prevalentie van diabetische neuropathie ten tijde van het stellen van de diagnose is niet exact bekend omdat steeds wisselende definities worden gebruikt. Lehtinen onderzocht bij 132 nieuwe patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en 142 controles in de leeftijd van 45-64 jaar het voorkomen van neuropathie. Anderhalf procent van de patiënten en geen van de controles meldde de aanwezigheid van symptomen (bilaterale pijn en paresthesie in de benen) welke duiden op neuropathie. Verschijnselen bij lichamelijk onderzoek welke wijzen op neuropathie waren bij respectievelijk 2,3 en 1,4% aanwezig. Elektrofysiologische geleidingsafwijkingen konden bij respectievelijk 15 en 20% van de onderzochten worden vastgesteld<sup>a</sup>. Andere onderzoekers toonden aan dat subtiele neurologische stoornissen al beginnen in het pre-diabetische stadium en toenemen met de duur van de diabetes<sup>b,c</sup>.

- a. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyörälä K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1989;38:1307-13.
- b. De Neeling JND, Beks PJ, Bertelsmann FW, Heine RJ, Bouter LM. Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly caucasian population: the Hoorn study. *Diabetic Med* 1996;13:960-6.
- c. Young MJ, Boulton AJM, Macleod, Williams DRR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4.

#### <sup>8</sup> Relatie met mortaliteit

In een uitgebreid review met betrekking tot de sterfte onder patiënten met Diabetes Mellitus type 2 komt Panzram tot 3 hoofdconclusies: de sterfte is ongeveer tweemaal zo groot, Diabetes Mellitus type 2 is voor vrouwen een grotere risicofactor ten aanzien van sterfte dan voor mannen en Diabetes Mellitus type 2 is geassocieerd met een toegenomen sterfte in alle leeftijdscategorieën, doch met het stijgen der leeftijd neemt het effect af. Cardiovasculaire en cerebrovasculaire aandoeningen namen 50-75% van de sterfte voor hun rekening<sup>a</sup>. Ook Finch meldt na te zijn ingegaan op de problematiek van het interpreteren van sterftcijfers met betrekking

---

tot Diabetes Mellitus type 2 een 1,5-4,0 maal verhoogde sterfte onder patiënten met deze ziekte<sup>b</sup>.

In Nederland is de situatie niet anders: in een prospectief cohort onderzoek bedroeg de sterfte onder patiënten met Diabetes Mellitus type 2 tien jaar na ontdekking 36% versus 20% in de controlegroep ( $p < 0,001$ ; RR 1,54; 95% BI 1,07-2,23)<sup>c</sup>.

- a. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1987;30:123-131.
- b. Finch C, Zimmet P. Mortality from diabetes. *Diabetes Annual* 1988;4:1-14.
- c. De Grauw WJC, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabetic Med* 1995;12:117-22.

#### <sup>9</sup> Relatie met geslacht

In Framingham werden 239 patiënten met diabetes 16 jaar vervolgd. In de leeftijdsgroep 32-60 jaar kwamen coronaire hartziekten (angina pectoris, myocardinfarct) en CVA's ongeveer twee keer zo vaak voor dan bij niet-patiënten met diabetes. De cardiovasculaire mortaliteit was bij vrouwen meer verhoogd dan bij mannen (RR respectievelijk 4,1 en 2,0) Bij vrouwen kwam de mortaliteit bijna geheel voor rekening van degenen die met insuline behandeld werden.<sup>a</sup>

In een ander cohort onderzoek onder 144 nieuwe patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en controles gematched naar geslacht en leeftijd bedroeg de gestandaardiseerde cardiovasculaire sterfte bij mannen 15% en bij vrouwen 16,6% versus 5,2% en 2,2% in de controlegroepen. Indien voor andere risicofactoren werd gecorrigeerd, bedroeg het relatieve risico samenhangend met hyperglycaemie 3,7.<sup>b</sup> Cohort onderzoek in de VS onder 116177 vrouwelijke verpleegkundigen, welke bij aanvang van de studie 30-55 jaar en vrij van cardiovasculaire morbiditeit en kanker waren en 8 jaar gevolgd werden, gaf de volgende resultaten. Diabetes kwam bij 1483 vrouwen voor en ging samen met een sterk verhoogd risico op een myocardinfarct (RR 6,7; 95% BI 5,3-8,4), CVA (RR 4,1; 95% BI 2,8-6,1), totale cardiovasculaire sterfte (RR 6,3; 95% BI 4,6-8,6), evenals totale sterfte (RR 3,0; 95% BI 2,5 - 3,7).<sup>c</sup>

Onder 5163 mannen die te kennen gaven tabletten voor diabetes te gebruiken was in een periode van 12 jaar de oversterfte aan cardiovasculaire pathologie groot: 160 per 10.000 persoonsjaren tegenover 53 per 10.000 persoonsjaren voor niet-patiënten met diabetes, een relatief risico van 3,4.

Samenvattend kan gesteld worden dat de kans op het krijgen van cardiovasculaire ziekte bij vrouwen met diabetes sterker toeneemt dan bij mannen met diabetes van vergelijkbare leeftijd, zodat het absolute risico op hartinfarcten bij vrouwen met diabetes vergelijkbaar is met het risico van mannen.<sup>d,e</sup>

- a. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and Mortality in Diabetics in the Framingham Population. Sixteen Year Follow-up Study. *Diabetes* 1974;23:105-11
2. Uusitupa MIJ, 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 subjects. *Diabetologia* 1993;36:1175-84.

- 
- b. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset Diabetes Mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991;151:1141-7.
  - c. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diab Care* 1993;16:434-43.
  - d. Reitsma JB. Mortaliteit en morbiditeit van hart- en vaatziekten bij vrouwen. *Hartbull* 1995;26:5-11.
  - e. Kastelein JJP. Risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij vrouwen: onderlinge relaties en beïnvloeding. *Hartbull* 1995;26:19-23.

#### <sup>10</sup> Relatie met visusproblemen

Blankenship GW, Skyler JS. Diabetic retinopathy: a general survey. *Diabetes Care* 1978;1:127-31.

#### <sup>11</sup> Relatie met amputaties

De kans op een amputatie aan de onderbenen (inclusief partiële amputaties) voor een patiënt met type 2 Diabetes Mellitus loopt in diverse studies uiteen van 3/10.000 tot 95/10.000 patiëntjaren. De grote verschillen hangen deels samen met de uiteenlopende etnische achtergrond van de patiënt evenals met verschillen in sociaal-economische status. In Engeland werd bij de blanke bevolking een kans van 14/10.000 patiëntjaren gevonden<sup>a</sup>. Recent bleek het aantal diabetes gerelateerde amputaties aan de onderste extremiteiten in Nederland 36 per 10.000 patiëntjaren, die 19,7 maal zoveel is als voor personen zonder diabetes<sup>b</sup>. Overigens loopt ook in Nederland het aantal amputaties per regio sterk uiteen, vermoedelijk grotendeels door verschillen in medische cultuur<sup>c</sup>.

- a. GE Reiber. The epidemiology of diabetic foot problems. *Diabetic Med* 1996;13(suppl 1):S6-S11.
- b. Van Houtum WH, Lavery LA. Outcomes associated with diabetes-related amputations in the Netherlands and in the state of California, USA. *J Int Med* 1996;240:227-31.
- c. Van Houtum WH, Lavery LA. Regional variation in the incidence of diabetes-related amputations in the Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31:125-32.

#### <sup>12</sup> Genetische factoren

Het gewicht van genetische factoren blijkt uit een overeenstemming van 60-90% in het voorkomen van Diabetes Mellitus type 2 bij eenige tweelingen<sup>a,b</sup>. Köbberling onderzocht onder andere de kans op het krijgen van diabetes voor eerstegraads familieleden van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 (n = 311) en vergeleek deze kans met die van familieleden van mensen zonder diabetes. Het absolute risico op het ontwikkelen van Diabetes Mellitus type 2 voor het 80e levensjaar voor broers/zussen dan wel kinderen van patiënten met de ziekte werd berekend op 38% versus 11% bij de controles<sup>c</sup>.

---

In diverse studies is de prevalentie van type 2 Diabetes Mellitus onderzocht in onderscheiden etnische groeperingen levend onder dezelfde omgevingsfactoren. De daarbij gevonden verschillen in prevalentie kunnen waarschijnlijk deels worden toegeschreven aan een verschil in genetische predispositie maar zijn deels waarschijnlijk ook een gevolg van omgevingsinvloeden. Wonend op dezelfde plek kan een bevolkingsgroep toch een eigen cultuur hebben welke van invloed is op het ontstaan van ziekten.<sup>4</sup> In Nederland is dit verschijnsel, een hogere prevalentie binnen een zelfde land, waargenomen in de Hindoestaanse bevolking.

- a. Barnett A, Eff C, Leslie D, Pyke D. Diabetes in identical twins - a study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
- b. Bennett PH. Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: Rifkin H, Porti D Jr, Ed. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. New York: Elsevier, 1990:363-77
- c. Köbberling J, Tilhil H. Empirical risk figures for first degree relatives of non-insulin dependent diabetics. In: Köbberling J, Tattersall R (eds). *The genetics of Diabetes Mellitus*. London: Academic Press, 1983:201-9. 4. Zimmet P. type 2 (non-insulin dependent) diabetes - an epidemiological overview. *Diabetologia* 1982;22:399-411.

### <sup>13</sup> Lichaamsgewicht als risicofactor

In een prospectief onderzoek van 7734 mannen in de leeftijd van 40-59 jaar en een gemiddelde follow-up van 12,8 jaar bleek de incidentie van diabetes 2,15 per 1000 personen per jaar. De kans op het ontwikkelen van diabetes nam toe met het stijgen van de Body Mass index. Bij een Body Mass index van 27,9 was het RR 11,6 (95% BI 5,4-16,8) vergeleken met de groep met een Body Mass index van 22,9<sup>a</sup>. Er zijn aanwijzingen dat niet alleen de mate van overgewicht maar ook de vetverdeling daarbij een rol speelt<sup>b</sup>. De relatie tussen overgewicht en de incidentie van Diabetes Mellitus type 2 is geen lineaire relatie, maar wordt tevens beïnvloed door de familiale belasting met de ziekte, de vetverdeling en de duur van het overgewicht<sup>c,d,e</sup>.

Toename van lichamelijke activiteit blijkt gepaard te gaan met een verminderde kans op het krijgen van Diabetes Mellitus type 2. Een onderzoek meldt dat het relatieve risico van de meest actieven 0,4 bedraagt van dat van de minst actieven (95% BI 0,2 - 0,7).<sup>1</sup> In ander observationeel onderzoek ging iedere toename van het energieverbruik door lichamelijke activiteit met 500 kcal/dag (spreiding 500-3500 kcal/dag) gepaard met een voor de leeftijd gecorrigeerde reductie van 6% van het relatieve risico op Diabetes Mellitus type 2 (RR 0,94; 95% BI 0,90-0,98). De reductie was onafhankelijk van de mate van overgewicht<sup>f</sup>.

Verschillende onderzoeken tonen een associatie tussen het gebruik van antihypertensiva (vooral hoog gedoseerde thiazidediuretica) en het ontwikkelen van diabetes. Onduidelijk is of het gebruik van de antihypertensiva dan wel het hebben van hypertensie de kans op het ontwikkelen van Diabetes Mellitus type 2 verhoogt<sup>g,h</sup>.

- a. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for the development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;310:560-4.
- b. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes. *Diabetes* 1985;34:1055-8.
- c. Björntorp P. Abdominal obesity and the development of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Rev* 1988;4:615-22.

- 
- d. Tack CJJ, Smits P, Lutterman JA. De rol van insulineresistentie bij Diabetes Mellitus en bij andere risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1697-1701.
  - e. Fontbonne A. Insulin resistance syndrome and cardiovascular complications of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diab Metab* 1996;22:305-13.
  - f. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52.
  - g. Bengtsson G, Blohmé G, Lapidus L, et al. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 1984;289:1495-7.
  - h. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 year follow up of men in Uppsala. *BMJ* 1991;303:755-60.

#### <sup>14</sup> Glucosetoxiteit

Aangenomen wordt wel dat insulineresistentie een al aanwezige B-cel dysfunctie kan ontmaskeren; de toegenomen insulinebehoefte kan niet meer door verhoging van de productie worden opgevangen<sup>a,b,c</sup>.

Opmerkelijk is dat bij patiënten met een milde hyperglycaemie aanvankelijk normale of zelfs verhoogde insulinespiegels worden gevonden, terwijl een langer bestaande hyperglycaemie gepaard gaat met vermindering van de insulinesecretie door de B-cellen en een toename van de insuline resistentie. Dit fenomeen wordt ook wel aangeduid als glucosetoxiciteit. Het biochemische mechanisme is nog onderwerp van studie<sup>d</sup>. Omgekeerd gaat normalisatie van de bloedglucoseconcentratie gepaard met een verbetering van de B-celfunctie en een afname van de insulineresistentie<sup>d</sup>.

- a. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993;36:1326-31.
- b. Yki Järinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1994;343:91-4.
- c. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin dependent Diabetes Mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-84.
- d. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose Toxicity. *Diab Care* 1990;13:610-30. 5. Garvey WT, Olefsky JM, Griffing J, Hamman RF, Kolerman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-34.

#### <sup>15</sup> Insulineresistentie

Insulineresistentie is niet alleen een karakteristiek verschijnsel bij patiënten met een gestoord nuchter glucose of Diabetes Mellitus type 2, maar is ook frequent aanwezig bij personen met hypertensie en komt ook voor bij mensen zonder deze afwijkingen. Aanvankelijk leidt insulineresistentie tot een toename van de insulineproductie. Zolang deze hyperinsulinemie gehandhaafd kan blijven, wordt een verdere ontregeling van de glucosestofwisseling voorkomen. Insulineresistentie gaat gepaard met een verhoogd aanbod van vrije vetzuren, wat leidt tot een stijging van de triglyceride concentratie en een afname van de HDL-cholesterolconcentratie. Het lijkt waarschijnlijk dat dit cluster van veranderingen samenhangend met

---

insulineresistentie een syndroom vormt dat een belangrijke rol speelt in de etiologie en het beloop van Diabetes Mellitus type 2, hypertensie en hart- en vaatziekten<sup>a-d</sup>. De rol van insulineresistentie in de etiologie van hypertensie is nog niet duidelijk<sup>e</sup>.

Ook hyperuricemie en verhoogde PAI-1 activiteit met als gevolg verstoring van de fibrinolyse worden beschouwd als gevolg van insuline resistentie.<sup>f</sup> Later zijn factoren die beschouwd worden als uiting van vaatschade aan deze lijst toegevoegd: micro-albuminurie en geactiveerde stollingsfactoren<sup>g</sup>.

- a. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): Diabetes 1988;37:1595-1607.
- b. Fontbonne A. Insulin resistance syndrome and cardiovascular complications of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. Diab Metab 1996;22:305-13.
- c. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diab Care 1991;14:173-94.
- d. Reaven GM, Laws A. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinaemia and coronary heart disease. Diabetologia 1994;37:948-52.
- e. Donahue RR, Skyler JS, Schneiderman N, et al. Hyperinsulinaemia and elevated bloodpressure: cause, confounder or coincidence? Am J Epid 1990;132:827-36.
- f. Reaven GM. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Ann Rev Med 1993;44:121-31.
- g. Stehouwer CDA. Vaatcomplicaties bij Diabetes Mellitus: de rol van disfunctie van het endotheel. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:870-4.

#### <sup>16</sup> Toepassing van de richtlijn

Uit diverse qua opzet en uitwerking sterk uiteenlopende onderzoeken in de 'gewone' Nederlandse huisartspraktijk komt naar voren dat het bereiken van een goede diabetesregulering van een substantieel deel van de diabetes populatie mogelijk is, op voorwaarde dat de richtlijn strikt wordt gevolgd en niet alleen als richtsnoer wordt gebruikt<sup>a-c</sup>.

- a. Rutten G, Van Eijk J, De Nobel E, Beek M, Van der Velden H. Feasibility and effects of a diabetes type 2 protocol with blood glucose self-monitoring in general practice. Fam Pract 1990;7:273-8.
- b. Koch H. Effectiviteit van educatie en systematische huisartsencontrole van diabetespatiënten [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.
- c. Jacobs ML, Akkerhuis KM, Van Dijk MJ, Kuis FBM, Veldkamp RTM, Weber RFA. Betere diabetesregulatie door strikt volgen van de standaard 'Diabetes mellitus type 2' van het Nederlands Huisartsen Genootschap. Ned Tijdschr Geneesk 1995;139:1241-5.

#### <sup>17</sup> Multidisciplinaire samenwerking

De huisarts kan de diabeteszorg structureren binnen de gewone consultvoering, met aparte diabetespreekuren of in een 'netwerk' met één of meer internisten, diëtisten en diabetesverpleegkundigen. De afgelopen jaren zijn verschillende projecten in Nederland uitgevoerd, onder andere met vormen van 'gebundelde zorg'. De rol van de internist kan daarbij sterk wisselen<sup>a-c</sup>. Talrijke Engelse onderzoeken hebben

---

duidelijk gemaakt dat er niet één model van diabeteszorg bestaat dat superieur is aan de andere, maar dat motivatie van de arts, structuur in de zorg en multidisciplinaire samenwerking noodzakelijk zijn voor goede diabeteszorg<sup>d</sup>.

Van Dam et al. lieten zien dat de metabole regulatie van diabetes mede beïnvloed wordt door de steun die de patiënt zegt te ervaren van de huisarts<sup>e</sup>. Huisartsen die de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 wilden invoeren, kwamen daarbij tal van problemen tegen. Van belang voor het al dan niet volgen van de standaard bleken de taakopvatting van de huisarts, het toekennen van een taak aan de praktijkassistente, het invoeren van een aparte jaarcontrole, het hebben van een oproepsysteem, het markeren van de diabetes patiënten in het registratiesysteem en het houden van een diabetesspreekuur<sup>f-h</sup>.

- a. Rutten GEHM, Heine RJ. Veranderende zorg voor patiënten met diabetes type 2 in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2398-402
- b. Bilo HJG, Meyboom-de Jong B, Van Ballegooye E. Transmurale zorgvormen van Diabetes Mellitus: een verkenning van de Nederlandse situatie. Zwolle: De Weezenlanden Series 10, 1996.
- c. De Sonnaville JJJ, Bouma M, Colly LP, Devillé W, Wijkel D, Heine RJ. Sustained good glycaemic control in NIDDM patients by implementation of structured care in general practice: 2 yr follow-up study. *Diabetologia* 1997;40:1334-40.
- d. Greenhalgh PM. Shared care for diabetes. A systematic Review. Royal College of General Practitioners, Occasional paper 67. London, 1994.
- e. Van Dam HA, Crebolder HFJM, Van der Grinten RF, et al. Metabole regulatie, functionele toestand en kwaliteit van leven bij type 2 diabetes. *Huisarts Wet* 1995;38:618-22.
- f. Konings GPJM, Wijkel D, Rutten GEHM. Lukt het werken volgens de NHG-Standaard Diabetes Mellitus type 2? *Huisarts Wet* 1995;38:10-4.
- g. Konings GPJM, Rutten GEHM, Wijkel D. Waarom werken huisartsen niet volgens de NHG-Standaard Diabetes Mellitus Type 2? *Huisarts Wet* 1995;38:602-7.
- h. Konings GPJM, Wijkel D, Rutten GEHM. Implementatie van een standaard. *Huisarts Wet* 1996;39:560-3.

## <sup>18</sup> Screening

In vrijwel ieder bevolkingsonderzoek blijkt ongeveer de helft van de mensen met Diabetes Mellitus type 2 niet als zodanig bekend te zijn. Mensen met Diabetes Mellitus type 2 hebben een aanzienlijk verhoogde kans op hart- en vaatziekten en vetstofwisselingsstoornissen.

De werkgroep adviseert om de diabeteszorg te concentreren op de groep al gediagnosticeerde patiënten en (nog) niet op de vroegtijdige ontdekking van diabetes.

In de NHG-standaard wordt echter geadviseerd om in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks het bloedglucosegehalte te bepalen bij personen ouder dan 45 jaar:

- met Diabetes Mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen;
- met manifeste hart- en vaatziekten;
- met hypertensie;
- met vetstofwisselingsstoornissen;
- met etnische belasting zoals onder andere Hindoestanen;

- 
- met obesitas (Body Mass index > 27);
  - met zwangerschapsdiabetes in het verleden of die kinderen hebben gebaard met een geboortegewicht van meer dan 4000 gram.

De genoemde groepen betreffen personen met een grote prior kans op Diabetes Mellitus type 2. Zo volgt uit het feit dat van de 45-plussers circa 7% hypertensie heeft en circa 3% diabetes waarvan 60% tevens hypertensie dat ongeveer een kwart van de hypertensieven (0,6 maal 3/7) tevens diabetes zal blijken te hebben.

Aangenomen wordt dat de opbrengst zowel in termen van aantallen 'gevonden' patiënten met diabetes als in termen van voorkomen van hart- en vaatziekten bij de in de tekst van standaard genoemde groeperingen het grootst is. Volledigheidshalve dient vermeld te worden dat het formele bewijs dat vroegdiagnostiek en -behandeling gezondheidswinst opleveren, ontbreekt.

De groepen komen grotendeels overeen met die in recentelijk geformuleerde richtlijnen voor selectieve opsporing van Diabetes Mellitus bij personen onder de 45 jaar van de American Diabetes Association<sup>a-c</sup>. In dat rapport wordt tevens driejaarlijkse bepaling van nuchtere glucosewaarden bij alle 45-plussers, dus onafhankelijk van spreekuurbezoek, aanbevolen. De Amerikaanse richtlijnen zijn hier enigszins afgezwakt om ze beter toegesneden te maken op de gebruikelijke gang van zaken in de Nederlandse huisartspraktijk. Het geboortegewicht van 4000 gr komt bij benadering overeen met de 9 lb in de Amerikaanse richtlijnen.

- a. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 1997;20:1183-97.
- b. Stolk RP, De Vegt F, Heine RJ. Wat zijn de gevolgen van nieuwe Amerikaanse richtlijnen voor de diagnostiek van Diabetes Mellitus voor Nederland? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:222-4.
- c. Krans HMJ. Diabetes mellitus: nieuwe classificatie naar oorzaak en aangescherpte bloedglucosegrenzen voor diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1998;142:225-9.

#### <sup>19</sup> Diagnostiek: nuchter glucose

Bij screening van personen ouder dan 64 jaar door middel van onderzoek naar glucosurie zou 40% van degenen met Diabetes Mellitus worden gemist, terwijl 60% van de personen zonder Diabetes Mellitus glucosurie blijkt te hebben<sup>1</sup>. Vanwege de geringe sensitiviteit en de vooral op hogere leeftijd wisselende nierdrempels voor glucose is onderzoek naar glucosurie bij de diagnostiek van Diabetes Mellitus weinig zinvol<sup>2</sup>. Ook geglycosyleerd hemoglobine en serumfructosamine bepalingen hebben te weinig discriminerend vermogen om te kunnen worden aanbevolen als diagnosticum bij Diabetes Mellitus<sup>1</sup>.

Nuchtere bloedglucose waarden hebben de voorkeur omdat zij veel minder variëren dan de niet-nuchtere waarden, waardoor een meer betrouwbare interpretatie van de uitslagen mogelijk is.

- a. Cromme PVM. Glucose tolerance in a typical Dutch community [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 1991.
- b. Anonymous. Diabetes mellitus. Report of a WHO study group. Technical report 727. Geneva: World Health Organisation, 1985.

#### <sup>20</sup> Orale glucose tolerantietest

---

De orale glucose tolerantietest berust op bepaling van de glucosespiegel 2 uur na belasting met een gestandaardiseerde hoeveelheid glucose. De test leent zich slecht voor toepassing in de huisartspraktijk en in twijfelgevallen vormt bepaling van een nuchtere waarde enkele dagen later een goed alternatief<sup>a</sup>.

De in de tekst en tabel 1 vermelde waarden komen overeen met recente richtlijnen van de American Diabetes Association en zijn te beschouwen als een sterke vereenvoudiging van de criteria uit 1985 van de WHO<sup>b-c</sup>. De verlaging van de nuchtere grenswaarden berust op het feit dat de nieuwe waarden beter correleren met een 2-uurs waarde van de 11,1 mmol/l in de orale glucose tolerantietest, terwijl van deze 2-uurs waarde een hoge correlatie bekend is met het optreden van retinopathie<sup>1</sup>.

De nieuwe classificatie leidt tot andere prevalentiecijfers en mogelijk ook tot een andere verdeling qua leeftijd en verhouding met/zonder overgewicht binnen de populatie van mensen met type 2 diabetes<sup>d-f</sup>. De werkgroep heeft besloten de ADA-criteria over te nemen vanwege de betrekkelijke eenvoud daarvan en omdat vaststaat dat de glucose tolerantietest in de praktijk nauwelijks of niet wordt uitgevoerd. De nuchtere waarden voor capillair volbloed worden berekend door van de veneuze waarden 12 tot 15% (hier 14%) af te trekken. Dat de nuchtere waarden verschillen, wordt veroorzaakt door het feit dat glucose in de waterfractie gemeten wordt, die in bloed lager is dan in plasma door de aanwezigheid van bloedcellen. Maar is de waarde na belasting voor capillair bloed en veneus plasma nagenoeg gelijk. Opnieuw is de waterfractie in plasma groter, zodat de glucoseconcentratie 15% hoger uitvalt, doch dit verschil wordt teniet gedaan door een vergelijkbaar groot perifeer verbruik van glucose als gevolg van de insulinerespons op koolhydraattoediening.

- a. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 1997;20:1183-97.
- b. Anonymous. Diabetes mellitus. Report of a WHO study group. Technical report 727. Geneva: World Health Organisation, 1985.
- c. Stolk RP, De Vegt F, Heine R. Wat zijn de gevolgen van nieuwe Amerikaanse richtlijnen voor de diagnostiek van Diabetes Mellitus voor Nederland? *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:222-4.
- d. Krans HMJ. Diabetes mellitus: nieuwe classificatie naar oorzaak en aangescherpte bloedglucosegrenzen voor diagnostiek. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:225-9.
- e. DECODE Study group on behalf of the European diabetes epidemiology study group. Will new diagnostic criteria for Diabetes Mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371-5.
- f. Wareham NJ, O'Rahilly S. The changing classification and diagnosis of diabetes. New classification is based on pathogenesis, not insulin dependence. *BMJ* 1998;317:359-60.

## <sup>21</sup> HbA1c

Voor de harmonisatie van de huidige HbA1c-assays zijn in het verleden verschillende referentiemethoden gebruikt, die bijvoorbeeld een mengsel meten van glycohemoglobines. Daardoor is er internationaal geen eenduidige standaardisatie van HbA1c.

De oude referentiemethoden hebben een lage specificiteit (gecarbamylerd Hb en HbF worden ook gemeten) die niet meer voldoet aan het uiteindelijke doel waarvoor

---

deze methode wordt ingezet, namelijk het controleren van de op dit moment gebruikte analysemethoden voor HbA1c.

Om een uniforme wereldwijde standaardisatie te bereiken was het nodig om een referentiemethode te gebruiken die enkel een goed gedefinieerde component meet. Na enkele jaren werk heeft de International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) een nieuwe referentiemethode ontwikkeld die specifiek de concentratie van alleen HbA1c ten opzichte van HbA0+ HbA1c meet. De resultaten van de nieuwe referentiemethode zijn vergeleken met de resultaten zoals die met de al oudere referentiemethoden zijn verkregen en de relaties tussen de nieuwe en de oude referentiemethoden zijn vastgelegd in regressievergelijkingen (zogenaamde 'master equations').

Een internationaal gezelschap waarin vertegenwoordigd de International Diabetes Federation, de European Association for the Study of Diabetes, de American Diabetes Association en de IFCC heeft in consensus besloten om de geharmoniseerde HbA1c-uitslagen weer te geven als mmol HbA1c/mol Hb.

In Nederland worden de HbA1c-resultaten vanaf 6 april 2010 gerapporteerd in zowel de IFCC-gestandaardiseerde eenheden (mmol/mol) als de oude DCCT-percentages. Vanaf 1 januari 2011 zullen alleen nog HbA1c-resultaten in IFCC-gestandaardiseerde eenheden (mmol/mol) worden gerapporteerd.

## <sup>22</sup> HbA1c of GlyHb

In de tekst van deze richtlijn wordt consequent gebruik gemaakt van de aanduiding HbA1c en niet van GlyHb. De term GlyHb is gebaseerd op het gegeven dat er tijdens het leven van een erythrocyt een reactie optreedt tussen vrije aminogroepen van het hemoglobine en de hydroxylgroepen van het glucose en de glucosederivaten: de zogenaamde glycosylering. Het condensatieproduct tussen het N-eindstandig aminozuur Valine van de bèta-keten en glucose is het HbA1c. Op meerdere plaatsen van het hemoglobinemolecuul vindt deze glycosylering plaats. Er bestaan nauwelijks bepalingsmethoden die het echte HbA1c meten. Wat bij bloedonderzoek feitelijk gemeten wordt is het glyHb.

## <sup>23</sup> Fundusfotografie

In meerdere onderzoeken blijkt fundusfotografie een betrouwbaar alternatief voor screening op diabetische retinopathie door middel van funduscopie door de oogarts, mits van beide ogen (kleuren)dia's of (kleuren)foto's gemaakt worden na pupilverwijding en de beoordeling geschiedt door een getrainde deskundige. Er blijken vrijwel geen gevallen van diabetische retinopathie te worden gemist, indien ook bij geringe afwijkingen op de foto de patiënt alsnog door de oogarts wordt gezien. In circa een derde deel van de gevallen blijkt dit noodzakelijk<sup>a-c</sup>.

- a. De Sonnaville JJJ, Van der Feltz, Van der Sloot D, Ernst L, Wijkkel D, Heine RJ. Retinopathy screening in type 2 diabetes: reliability of wide angle fundus photography. *Diab Med* 1996;13:482-6.
- b. Van de Kar WJAM. Een onderzoek naar de waarde van de fundusfotografie bij het opsporen van diabetische-retinopathie in de huisartspraktijk [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1988
- c. Verhoeven S, Van Ballegooie E, Crijns H, Hylkema HA, Loeve AA, Casparie AF. Is fundusfotografie zinvol bij screening op diabetische retinopathie bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:1713-7.

---

## 24 Microalbumine-kreatinineratio

Micro-albuminurie is een geringe verhoging van de microalbumine-excretie in de urine. Men definieert micro-albuminurie als een microalbumine-excretie in de urine van 30-300 mg/24 uur (wat overeenkomt met een 20-200  $\mu$ g/min). Het verschijnsel is voor het eerst beschreven bij patiënten met Diabetes Mellitus (prevalentie ongeveer 20-25%) maar komt ook voor bij patiënten met essentiële hypertensie (prevalentie 10-20%) en bij gezonde personen zonder hypertensie of Diabetes Mellitus (prevalentie 5,5%)<sup>a-b</sup>.

Gelet op de definitie zou de micro-albumine uitscheiding in 24-uurs urine gemeten moeten worden. Het verzamelen daarvan is echter voor de patiënt niet eenvoudig en een mogelijke bron van fouten. Er bestaat echter een goede correlatie tussen de microalbumine-concentratie in de ochtend urine en de uitscheiding in 24 uurs urine (correlatie coëfficiënt: 0,86-0,90). In een viertal studies werd aangetoond dat een microalbumine-concentratie > 20mg/l in de eerste ochtend urine een sensitiviteit van 82-97% en een specificiteit van 74-97% heeft om een microalbumine-excretie van > 30 mg/24 uur te voorspellen<sup>c</sup>.

Mogelijk geeft een berekening van de microalbumine-concentratie naar de kreatinineuitscheiding in de urine een iets nauwkeuriger voorspelling van patiënten met een microalbumine-uitscheiding van > 30 mg/ 24 uur, doch het verschil is niet groot: een microalbumine-kreatinineratio > 3,5 mg/mmol kreatinine leverde een sensitiviteit van 88-100% en een specificiteit van 95-99%.<sup>3</sup> In de Nederlandse laboratoria zijn beide bepalingen gangbaar. Gewoonlijk worden voor mannen en vrouwen vanwege de verschillende spiermassa's onderscheiden ratio's als grenswaarde voor micro-albuminurie gehanteerd: > 2,5 voor mannen en voor vrouwen > 3,5. De richtlijn sluit hierop aan.

Tot slot kan screening ook plaatsvinden met een semikwantitatieve bepaling van de microalbumine-concentratie door middel van dip-stick onderzoek in de eerste ochtend urine (sensitiviteit 67%, specificiteit 93%). De kosten van de dip-sticks worden de huisarts echter niet vergoed.<sup>d</sup>

Hoewel slechts 3-8% van de patiënten met Diabetes Mellitus type 2 een terminale nierinsufficiëntie ontwikkelt, is de preventie van terminale nierinsufficiëntie toch belangrijk gezien de hoge kosten van dialyse en de belasting voor de patiënt. In Nederland heeft bijna 7% van alle nieuwe dialysepatiënten als primaire diagnose Diabetes Mellitus type 2<sup>e</sup>. Dat het aandeel van de patiënten met Diabetes Mellitus type 2 niet groter is, ligt vrijwel zeker aan hun hoge cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die voorkomt dat het stadium bereikt wordt waarin terminale nierinsufficiëntie optreedt.

Het natuurlijke beloop van micro-albuminurie tot nierinsufficiëntie is bij Diabetes Mellitus type 2 niet duidelijk. Weliswaar geeft het bestaan van micro-albuminurie een verhoogde kans op het ontwikkelen van een proteïnurie (microalbumine-verlies van > 300 mg/ 24 uur) maar de relatie met nierfunctieverlies (achteruitgang van de glomerulaire filtratie snelheid) is veel minder duidelijk. De sterk individueel bepaalde ontwikkeling van micro-albuminurie tot proteïnurie en nierinsufficiëntie is onder andere afhankelijk van de bloeddruk, de glycaemische instelling en de duur van de diabetes<sup>f</sup>.

Er is één studie onder patiënten met Diabetes Mellitus type 2 beschikbaar die aantoont dat behandeling met ACE-remmers achteruitgang van de nierfunctie voorkomt. Deze studie onderzocht het beloop van het serumkreatinine en het

---

microalbumine-verlies in de urine bij 108 personen met een leeftijd onder de 50 jaar, een diabetesduur van minder dan 10 jaar, zonder aanwijzingen voor nier-, hart- of leverziekten, een Body Mass index < 27, een systolische bloeddruk van 140 mmHg en diastolische bloeddruk van 90 mmHg, een serumkreatinine < 123 mmol/l, en met een tweemaal gemeten aanwezigheid van micro-albuminurie (30-300 mgr/24h). Na 7 jaar waren gegevens beschikbaar van 94 patiënten: 49 in de enalapril groep en 45 in de placebo-groep. De nierfunctie (in termen van serumkreatinine) bleef vrijwel onveranderd in de enalapril groep: totale daling 1%. In de placebo-groep trad een daling op van ongeveer 2% per jaar na 7 jaar resulterend in een verschil van 13% (p < 0,05) ten opzichte van de enalapril groep. Ook trad er een verschil op in microalbumine-uitscheiding. In de enalapril groep veranderde deze van gemiddeld 143 mg/24h naar 140 mg/24h en in de placebo-groep van 123 mgr/24h naar 310 mg/24h<sup>9</sup>. De studie werd vervolgens nog 2 jaar ongeblindeerd voortgezet, wat leidde tot een verdere toename van de gevonden verschillen<sup>9</sup>. Andere studies onder normotensieve patiënten met Diabetes Mellitus type 2 laten, wat betreft het effect van ACE-remmers op het microalbumine-verlies, vergelijkbare resultaten zien<sup>h-i</sup>.

Is de relatie tussen micro-albuminurie en nierinsufficiëntie bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 nog onduidelijk, vast staat dat micro-albuminurie een zeer duidelijke relatie heeft met het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (odds ratio 1,8; 95% BI 1,2-2,8) evenals totale mortaliteit (odds ratio 3,1; 95% BI 1,5 - 2,6). Ook na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren blijkt micro-albuminurie een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit<sup>i</sup>. Deze associatie kan verklaard worden vanuit de hypothese dat micro-albuminurie een indicator is van endotheel disfunctie en aldus een algemene indicator is voor vaatschade<sup>k</sup>.

Screening op micro-albuminurie wordt aanbevolen bij alle patiënten met Diabetes Mellitus type 2. Tevens vormt het aantonen van micro-albuminurie bij de type 2 diabetes patiënt aanleiding extra aandacht te hebben voor het beloop van de nierfunctie, ook ACE-remmers, of A2-antagonisten, voor te schrijven bij normotensie en vroegtijdig over te gaan tot behandeling van andere cardiovasculaire risicofactoren zoals hypercholesterolemie.

- a. Mogensen CE, Poulsen PL. Epidemiology of microalbuminuria in diabetes and in the background population. *Current opinion in Nephrology and hypertension* 1994;3:248-56.
- b. Stehouwer CDA, Jager A, Donker AJM. Microalbuminurie bij essentiële hypertensie: van beperkte betekenis voor het aanwijzen van patiënten met een hoog risico voor complicaties. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1649-53.
- c. Marshall SM. Screening for microalbuminuria: which measurement. *Diabetic Med* 1991;8:706-11.
- d. Grauw de WJC, Lisdonk van EH, Hoogen van den HJM, Gerwen van WHEM, Van den Bosch WJHM, Willems JL, et al. Screening for microalbuminuria in type 2 diabetic patients: the evaluation of a dipstick test in general practice. *Diab Med* 1995;12:657-63.
- e. Anonymous. Statistisch verslag 1998 Stichting Renine. Rotterdam: Renine, 1998. 6. Alzaid AA. Micro-albuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diab Care* 1996;19:79-89.
- f. Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, O'Brien RC, Taft J, Jerums G. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic implications in Diabetes Mellitus. *Diab Med* 1994;11:636-45.
- g. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Karz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on

- 
- proteinuria in normotensive type 2 diabetes patiënts. *Ann Int Med* 1993;118:577-81.
- h. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 1996;156:286-9.
  - 9. Sano T, Hotta N, Kawamura T, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patiënts: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diab Med* 1996;13:120-4.
  - i. Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patiënts with microalbuminuria. *Diab Care* 1997;20:1576-81.
  - j. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Arch Int Med* 1997;157:1413-8.
  - k. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, Otolander den GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1992;340:319-23.

#### <sup>25</sup> Vaatonderzoek aan de benen

In een studie naar de waarde van onderzoek van vaatstoornissen aan de benen in de huisartspraktijk werd gevonden dat palpatie van zowel de arteria tibialis posterior als de arteria dorsalis pedis in vergelijking met de enkel-arm index een sensitiviteit heeft van 66% en een specificiteit van 92%.

Stoffers HEJH. Peripheral arterial occlusive disease. Prevalence and diagnostic management in general practice [dissertatie]. Rijksuniversiteit Limburg: Maastricht, 1995.

#### <sup>26</sup> Neurologisch onderzoek

Valk onderzocht de waarde van het klinisch neurologisch onderzoek bij 78 patiënten die leden aan Diabetes Mellitus type I of type 2. Het klinisch neurologisch onderzoek bestond uit onderzoek van de sensibiliteit (kop-punt discriminatie, aanrakingszin met watje, vibratiezin en positiegevoel van de grote teen), testen van de achillespeesreflex en het onderzoek van de spierkracht van de voet. De scores van de afzonderlijke delen werden bij elkaar opgeteld, waarna de totaalscore werd vergeleken met de uitkomst van neurofysiologisch onderzoek. Er bleek een goede overeenkomst tussen de score van klinische en neurofysiologisch onderzoek: Pearson correlatie coëfficiënt 0,7 en Cohens kappa 0,50. Vergeleken met de neurofysiologische 'gouden standaard' waren de sensitiviteit en de specificiteit van het klinisch neurologisch onderzoek respectievelijk 91 en 63%. Voor zowel de intra- als interobserver reproduceerbaarheid van het klinisch neurofysiologisch onderzoek bedroeg de correlatiecoëfficiënt 0,79.

Valk onderzocht tevens de waarde van het onderzoek van de sensibiliteit met de zogenaamde Semmes Weinstein monofilamenten. Dit zijn nylondraden van verschillende dikte met navenant uiteenlopende stugheid die op de plantaire zijde van de voet worden gezet. Hierdoor is semikwantitatief sensibiliteitsonderzoek mogelijk. Onderzoek toont aan dat het voelen van het 10 grams filament klinisch relevant is. Vergeleken met de neurofysiologische 'gouden standaard' bedroegen de sensitiviteit en de specificiteit van het onderzoek van de sensibiliteit met het Semmes Weinstein monofilament (van 5,07 overeenkomend met een kracht van 10 gr)

---

respectievelijk 88 en 61%. Bepaling van de intra- en interobserver reproduceerbaarheid leverde een correlatiecoëfficiënt van respectievelijk 0,80 en 0,77.

Bij nadere analyse van het klinisch neurologisch onderzoek bleek een neurologische stoornis eerder te worden aangetoond door het testen van de kop-punt-discriminatie, de aanrakingszin (watje) of de achillespeesreflex dan door het testen van vibratiezin of het positiegevoel van de grote teen<sup>a</sup>.

Andere onderzoekers vonden wat betreft de Semmes Weinstein monofilamenten vergelijkbare resultaten: een sensitiviteit van 100%, een specificiteit van 78% en een overeenstemming van 85% tussen eerste en tweede bepaling<sup>b-c</sup>. Het onderzoek van de sensibiliteit met monofilamenten lijkt, na enige training, een alternatief voor klinisch neurofysiologisch onderzoek.

- a. Valk G. The diagnosing of diabetic poly neuropathy in daily clinical practice [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1997.
- b. Klenerman I, McCabe C, Cogley D, Cerand S, Laing P, White M. Screening for patiënts at risk of diabetic foot ulceration in a general diabetic outpatiënt clinic. *Diab Med* 1996;13:561-3.
- c. Kumar S, Fernando DJS, Veves A, Knowles E, Young MJ, Boulton AJM. Semmes Weinstein monofilaments: a simple, effective and inexpensive screening device for identifying diabetic patiënts at risk of foot ulceration. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;13:63-8.

## <sup>27</sup> Voetinspectie

In Nederland werd in 1988 2% van de patiënten met Diabetes Mellitus type 2 in het ziekenhuis opgenomen vanwege voetproblemen. Van hen onderging eenderde een amputatie van een (deel van de) voet of het onderbeen<sup>a</sup>. Van 609 bij Amsterdamse huisartsen onder behandeling zijnde patiënten met Diabetes Mellitus type 2, had bij onderzoek 2% een ulcus en ruim 14% een 'diabetische voet'<sup>b</sup>.

Interventiestudies die de opbrengst van regelmatige voetinspecties aantonen, zijn zeer schaars en onvolledig. Een van de beste onderzoeken betreft een Amerikaanse randomized controlled trial onder 396 patiënten met Diabetes Mellitus type 2, waarin het resultaat van intensieve voetzorg (training van de arts en de patiënt, zorg volgens een zeer strak protocol) vergeleken werd met de 'gebruikelijke' zorg. De kans om in de loop van 2 jaar ernstige voetproblemen te krijgen was bij de intensieve zorg minder dan de helft (odds ratio 0,41; 95% BI 0,16-1,00)<sup>c</sup>.

Aanwijzingen dat goede inspectie van en zorg voor de voeten zin heeft, kunnen ook worden ontleend aan onderzoek van een gespecialiseerde voetenpolikliniek.

Geprotocolleerde zorg en nauwgezet onderzoek van de voeten volgens de Nederlandse consensus diabetische voet bleek in 4 jaar tijd te leiden tot een reductie van het aantal amputaties met 43% (in absolute zin een reductie tot 30 amputaties tegen 52 in de voorafgaande 4 jaar)<sup>d-e</sup>.

- a. Bouter PK, Storm AJ, De Groot RRM, et al. The diabetic foot in Dutch hospitals: epidemiologic features and clinical outcome. *Eur J Med* 1993;2:215-8.
- b. De Sonnaville JJJ, Colly LP, Wijkkel D, et al. The prevalence and determinants of footulceration in type 2 diabetic patiënts in a primary care health setting. *Diab Res Clin Pract* 1997;<sup>35</sup>:149-56.

- 
- c. Litzelman DK, Slemenda CW, Langefeld CD, et al. Reduction of lower extremity clinical abnormalities in patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1993;119:36-41.
  - d. Bakker K, Dooren J. Een gespecialiseerde voetenpolikliniek voor diabetespatiënten vermindert het aantal amputaties en is kostenbesparend. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:565-73.
  - e. Michels RPJ. Consensus diabetische voet. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:112-5.

## <sup>28</sup> Microvasculaire complicaties: ogen

Een van de grootste studies naar het verband tussen glucoseregulering en retinopathie betreft die van Klein et al. Waarin 834 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 prospectief over een periode van 10 jaar werden gevolgd en de progressie van retinopathie bij degenen wier HbA1c-percentages behoorden tot het hoogste respectievelijk laagste kwartiel met elkaar werden vergeleken. Aldus bleek het relatief risico op progressie van retinopathie bij insulinegebruikers met een hoog HbA1c-percentage 2,1 (95% BI 1,6-2,8) en het relatief risico voor niet-insuline gebruikers 4,3 (95% BI 3,0-6,2). Indien werd gekeken naar progressie van retinopathie waren de verschillen tussen degenen met de hoogste en de laagste HbA1c-percentages nog groter. Belangrijkste bezwaar tegen de studie is dat het observationeel onderzoek betreft<sup>a</sup>.

In een Japans prospectief onderzoek waarin 110 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 gerandomiseerd werden wat betreft de behandeling (intensieve controle versus 'gebruikelijk' beleid), bleek een verhoogde kans op de progressie van retinopathie te bestaan bij een nuchter bloedglucosegehalte > 6,7 mmol/l en een HA1c-percentage > 6,5%. Interventie met multiple insuline therapie bleek in de primaire preventie groep (zonder retinopathie) in 7% van de gevallen progressie naar retinopathie te geven, terwijl dit in de conventioneel behandelde groep 33% was (in absolute getallen 4 vs. 17;  $p < 0,03$ ). Dezelfde getallen golden in een even grote secundaire preventie groep<sup>b</sup>. Een andere Japanse trial komt tot soortgelijke resultaten<sup>c</sup>. Betwijfeld kan worden of Japanners met een Body Mass index van 22 kg/m<sup>2</sup> wel representatief zijn voor westerse type 2 diabetes patiënten.

In een grootschalig lange termijn onderzoek (UKPDS) bij 3867 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 (leeftijd bij inclusie 25-65 jaar, gemiddelde follow-up 10 jaar, gemiddelde Body Mass index circa 27) werd at random een intensief beleid met een sulfonylureumderivaat of met insuline vergeleken met een conventioneel beleid met dieet alleen. In de intensief behandelde groep was het HbA1c% gemiddeld over 10 jaar 7,0 vergeleken met 7,9 in de conventioneel behandelde groep. In vergelijking met de conventioneel behandelde groep daalde het absolute risico op enig met diabetes gerelateerde eindpunt (plotse dood, dood door hypo- of hyperglycaemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, nierfalen enz.) van 46 naar 40,9 per 1000 patiënten per jaar (absolute risico reductie (ARR) 5,1 number needed to treat (NNT) 196,  $p = 0,029$ ). Het aantal sterfgevallen als direct gevolg van diabetes was 10,4 per 1000 patiënten per jaar in de streng behandeld groep tegenover 11,5 in de conventioneel behandelde groep (niet significant). De totale mortaliteit per 1000 patiënten per jaar bedroeg 17,9 respectievelijk 18,9 (eveneens niet significant). De grootste winst - een relatieve risicoreductie van bijna 25% - werd behaald bij de microvasculaire eindpunten (retinopathie waarvoor fotocoagulatie nodig is, glasvochtbloeding, fataal of niet-fataal nierfalen); het absolute risico daalde van 11,4 naar 8,6 per 1000 patiënten per jaar (ARR 2,8  $p = 0,0099$ ). Maar ook het

---

aantal myocardinfarcten daalde van 17,4 naar 14,7 per 1000 patiënten per jaar ( $p = 0,052$ ). Er was geen verschil in effect tussen de 3 verschillende sulfonylureumderivaten (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide) onderling of vergeleken met insuline<sup>d</sup>.

Bij patiënten met diabetes type I was in de Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) al eerder aangetoond dat intensieve behandeling leidt tot een vergelijkbare verlaging van het HbA1c-percentages en vermindering van de microvasculaire complicaties<sup>e</sup>.

Conclusie: de resultaten van UKPDS bevestigen dat een betrekkelijk geringe daling van een slechts matig verhoogd HbA1c-percentages (van 7,9 naar 7,0%) door behandeling met sulfonylureumderivaten of insuline het risico op microvasculaire complicaties met bijna 25% vermindert<sup>f</sup>.

- a. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Int Med* 1994;154:2169-78.
- b. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent Diabetes Mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Pract* 1995;28:103-74.
- c. Morisaki N, Watanabe S, Kobayashi J, et al. Diabetic control and progression of retinopathy in elderly patients: five year follow up. *Am Ger Soc* 1990;42:142-45.
- d. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- e. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;239:977-86.
- f. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet* 1998;352:832-3.

## <sup>29</sup> Macrovasculaire complicaties

De in noot 31 besproken UKPDS-studie laat zien dat de effecten op het optreden van macrovasculaire complicaties van intensieve behandeling met sulfonylureumderivaten of insuline in vergelijking met conventionele behandeling met uitsluitend dieet beperkt zijn: een daling in het optreden van fatale en niet-fatale myocardinfarcten per duizend (ARR 2,7  $p = 0,052$ ) en geen verschil in het optreden van CVA's, diabetes gerelateerde sterfte of totale sterfte<sup>a</sup>.

Conclusie: het nut van intensieve behandeling van Diabetes Mellitus met sulfonylureumderivaten of insuline met betrekking tot het voorkomen van macrovasculaire complicaties is in een goed uitgevoerde grote studie (UKPDS) beperkt<sup>b</sup>. Dit beperkte resultaat is mogelijk veroorzaakt doordat de populatie van de UKPDS slechts een matig verhoogd HbA1c% (7,9%) had en er daardoor slechts een geringe daling (naar 7,0%) kon worden bereikt. Aannemelijk is dat bij slechter ingestelde patiënten met diabetes een grotere winst te behalen is. Dit is echter bij patiënten met diabetes type 2 nog niet aangetoond.

- 
- a. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insuline compared with conventional treatment and risk of complications in patiënten with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
  - b. Nathan DM. Some answers, more controversy, from UKPDS. *Lancet* 1998;352:832-3.

<sup>30</sup> HbA1c: evaluatie van de behandeling

De verschillende technieken voor het bepalen van HbA1c-percentage waren lange tijd alle anders gekalibreerd, hetgeen de klinische bruikbaarheid geen goed deed. In vrijwel alle Nederlandse laboratoria worden echter inmiddels speciaal ontwikkelde kalibratoren gebruikt, waardoor de resultaten direct vergelijkbaar zijn en blijven met het niveau van de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). De bovengrens van normaal is 6%, de streefwaarde bij diabetes staan vermeld in tabel 3.

Op dit moment is het HbA1c-percentage de beste parameter voor glucosecontrole, omdat het een weergave is van de gemiddelde glucosespiegels 6 tot 8 weken voor de bepaling. Bovendien is het de enige parameter die in klinisch onderzoek gerelateerd is aan het vóórkomen van chronische complicaties.

De streefwaarden voor bloedglucosespiegels en HbA1c-percentages in tabel 3 berusten op extrapolatie van de resultaten van de DCCT onder patiënten met diabetes type 1 naar patiënten met diabetes type 2 en internationale consensus afspraken<sup>a</sup>.

- a. Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J, Krans HMJ for the European NIDDM Policy Group. Desktop guide for the management of non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (NIDDM): an update. *Diabetic Med* 1994;11:899-909.

<sup>31</sup> Verminderde levensverwachting

De vermindering van de levensverwachting door Diabetes Mellitus is groter naarmate de ziekte op jongere leeftijd een aanvang neemt. Wanneer Diabetes Mellitus na het zeventigste levensjaar wordt ontdekt, wordt de levensduur er niet meer door bekort<sup>a</sup>. Ook het frequent (bij meer van 20%) voorkomen van invaliderende co-morbiditeit door hart- en vaatziekten, longziekten, artrose en/of cognitieve stoornissen relativeert het belang van scherpe instelling bij sommige oudere diabetes patiënten<sup>b-c</sup>.

Anderzijds kunnen oudere patiënten echter nog wel complicaties als blindheid ontwikkelen. Deze beïnvloeden de kwaliteit van leven in sterke mate, zodat aandacht voor glucoseregulering ook bij ouderen van belang blijft.

- a. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1987;30:123-31.
- b. Schellevis F. Chronic diseases in general practice, comorbidity and quality of care [dissertatie]. Katholieke Universiteit Nijmegen: Nijmegen, 1993.
- c. Reenders K, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Functionele toestand, complicaties en comorbiditeit bij 249 NIDDM-patiënten. *Huisarts Wet* 1992;35:391-6.

<sup>32</sup> Omrekening rapportage-eenheid HbA1c:

---

Nieuw (mmol/mol) = 10,93 x Oud - 23,5  
Oud (%) = 0,0915 x Nieuw + 2,15

Oud (DCCT) HbA1c %	Nieuw (IFCC) HbA1c mmol/mol
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	59
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	80
10.0	86
10.5	91
11.0	97

### <sup>33</sup> Educatie

Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat educatie uiteenlopend van mondelinge instructie tot intensieve training in kleine groepen, bijdraagt aan een betere metabole regulatie blijkend uit een daling van het HbA1c-percentages of daling van het lichaamsgewicht<sup>a-d</sup>. Er is echter ook onderzoek waarin geen verband kon worden aangetoond<sup>e</sup>.

Aannemelijk is dat de wijze waarop educatie uitgevoerd wordt van cruciaal belang is voor het succes<sup>a</sup>.

- Clement S. Diabetes self-management education. *Diab Care* 1995;18:1204-14.
- Mazucca SA, Moorman NH, Wheeler ML, et al. The diabetes education study; a controlled trial of the effects of diabetes patient education. *Diab Care* 1986;9:1-10.
- Raz I, Soskolne V, Stem P. Influence of small-group education on glucose homeostasis in NIDDM. *Diab Care* 1988;11:67-71.
- Gruesser M, Bott U, Ellermann P, Kronsbein P, Joergens V. Evaluation of a structured treatment and teaching program for non-insulin-treated type 2 diabetic outpatients in Germany after the nationwide introduction of reimbursement policy for physicians. *Diabetes Care* 1993;16:1268-75.
- De Weerd I. Diabetes Education [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 1989.

### <sup>34</sup> Gedragsverandering

In het algemeen is het effect van voorlichting beter wanneer deze gepaard gaat met strategieën gericht op gedragsverandering. Daarbij wordt ingegaan op de opvattingen van de patiënt over gezondheid en ziekte, de voor- en nadelen van bepaald gedrag en de uitvoerbaarheid van het veranderen daarvan<sup>a-b</sup>. D'Eramo-Melkus et al toonden aan dat deze regel ook geldt voor de diabetes patiënt: gedragsmatige aanpak leidde tot de grootste daling van het HbA1c-percentages<sup>c</sup>.

- Jager KJ, Radder JK, Van der Ploeg HM. Diabeteseducatie: streven naar gedragsverandering. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2322-6.

- 
- b. Gerards F. Health counseling; het adviserend gesprek in de (para)medische en verpleegkundige zorg. Nelissen, Baarn.
  - c. D'Eramo-Melkus GA, Wylie-Rosett J, Hagan JA. Metabolic impact of education in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:864-9.

### <sup>35</sup> Lichaamsgewicht

Blonk geeft een overzicht van de resultaten van interventiestudies die gericht waren op verlaging van het lichaamsgewicht. De resultaten blijken zeer wisselend. In eigen onderzoek bij Nederlandse patiënten met Diabetes Mellitus type 2 bleek dat gewichtsreductie de meeste kans van slagen had bij mensen met een hoog HbA1c-percentage, een lage koolhydraatopname en een klein aantal familieleden met overgewicht. De mate van overgewicht, de vetverdeling en psychologische factoren bleken voor het succes niet van belang<sup>a</sup>.

In het kader van de UK-Prospective Diabetes Study, 1977 -1998, werden aanvankelijk 5102 nieuw ontdekte patiënten (25-65 jaar, gemiddeld nuchter glucosegehalte 12,1/ 3,7 mmol/l) gerekruteerd. Daarvan werden 4209 na een initiële dieetinterventie gerandomiseerd over een intensief en een conventioneel behandelde groep en gedurende meer dan 9 jaar lang gevolgd. Doel van het onderzoek was om vast te stellen of patiënten met type 2 diabetes baat hebben bij een scherpe regulering van hun diabetes (nuchter bloedglucosegehalte < 6 mmol/l). Patiënten in de intensieve groep werden at random behandeld met alleen dieet, sulfonylureumderivaten, metformine of insuline.

Tijdens een drie maanden durende inloop-periode kregen allen een intensieve maandelijkse begeleiding van een diëtist. Gemiddeld daalde het lichaamsgewicht 5 kg. Daarmee bereikte 17% een glucosegehalte < 6mmol/l. Na 15 maanden van uitsluitend dieettherapie was dit percentage gedaald tot 14%. Uiteindelijk steeg bij tweederde van deze mensen het nuchter bloedglucosegehalte tot > 6 mmol/l, waardoor zij toch additionele therapie nodig hadden<sup>b</sup>.

- a. Blonk M. Weight reduction in non-insulin dependent Diabetes Mellitus. A multidisciplinary approach [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 1994.
- b. Turner R, Cull C, Holman R. UK Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-45.

### <sup>36</sup> Verzadigde vetten

Geadviseerd wordt een beperking tot 10 energieprocent verzadigd vet. Als vervanging van het verzadigd vet kan worden gekozen uit koolhydraten met een ruime hoeveelheid oplosbare voedingsvezel en onverzadigd vet. Volgens deze richtlijnen dient de diabetespatiënt minimaal 40% van de energetische waarde van de voeding via koolhydraten te verwerven.<sup>1</sup>

Katan noemt drie redenen voor deze aanbeveling:  
het dieet is volumineus zonder veel energie te leveren;  
ode vezels in een koolhydraatrijk dieet verlagen de postprandiale glucosepieken;

---

ode lage concentratie verzadigde vetten heeft theoretisch gezien een gunstig effect op de cardiovasculaire pathologie. De optimale verhouding van de verschillende vetzuurtypen bij diabetes is nog niet volledig bekend<sup>a-b</sup>.

De bijdrage van het dieet aan verlaging van de cholesterolspiegels is overigens niet geheel onomstreden<sup>c-d</sup>.

- a. Anoniem. NDF-rapport. Voedingsrichtlijnen bij diabetes, editie 2006.
- b. Katan M. Fats for diabetics. Lancet 1994;343:1518.
- c. Boot CPM. Een cholesterolverlagend dieet is niet zinvol. Ned Tijdschr geneeskd 1997;52:2539-42.
- d. Stalenhoef AFH. Cholesterolverlagende voeding is wel zinvol. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;52:2543-5.

### <sup>37</sup> Dietetiek

NDF-rapport "Voedingsrichtlijnen bij diabetes – editie 2006".

### <sup>38</sup> Metformine: effect op lipiden

De beschrijving van het werkingsmechanisme van metformine is ontleend aan Stumvoll et al<sup>a</sup>. De Fronzo et al. vergeleken het effect van metformine therapie (tot 2550 mg/dag) met placebo bij 289 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 die at random waren verdeeld. In de behandelgroep daalden het HbA1c en de nuchtere glucosespiegel significant bij vergelijking met de controlegroep (HbA1c-percentage - 1,4 versus + 0,4%, N-glucose - 2,4 mmol/l versus + 0,3 mmol/l). Ook het cholesterolgehalte daalde significant, de gehalten aan triglyceriden en vrije vetzuren daalden echter niet<sup>b</sup>.

- a. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G. Metabolic effects of metformin in NIDDM. N Engl J Med 1995;333:550-4.
- b. De Fronzo RA, Goodman AM and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patiënts with NIDDM. N Engl J Med 1995;333:541-9.

### <sup>39</sup> Metformine: melkzuuracidose

In UK Prospective Diabetes Study (gemiddelde follow-up 10 jaar, gemiddelde leeftijd 53 jaar) werden 1704 patiënten met overgewicht (gemiddelde Body Mass index > 30) at random verdeeld over 3 groepen: 342 patiënten intensieve controle met metformine (metformine groep), 411 patiënten conventionele behandeling met primair alleen dieet (conventionele groep) en de overige 951 patiënten intensieve controle met chloorpropamide, glibenclamide of insuline (intensieve groep). Van de conventionele groep kreeg uiteindelijk 44% (volgens protocol) ook orale antidiabetica<sup>a</sup>. Een of meer ernstige hypoglycaemieën (per jaar) traden op bij respectievelijk 0,7%, 0,6%, 2,5%, 0,3% en 0% van de dieet, chloorpropamide, glibenclamide, insuline en metformine groep. Er was geen sterfte door melkzuuracidose bij de metforminegroep. In de metformine groep in vergelijking met de intensieve groep daalde het absolute risico op enig met diabetes samenhangend eindpunt van 40,1 naar 29,8 per 1000 patiënten per jaar (ARR 10,3, p = 0,0034, NNT 97); er was ook een significant verschil met betrekking tot de totale sterfte (ARR 5,4, p = 0,021, NNT 185) en CVA's (ARR 2,9, p = 0,032, NNT 344) maar niet wat betreft de met diabetes gerelateerde sterfte of myocardinfarcten. Ook in vergelijking met de

---

conventionele groep deed metformine het beter op de meeste eindpunten (enig met diabetes samenhangend eindpunt, aan diabetes gerelateerde sterfte, totale sterfte, myocardinfarct). Een tweede analyse bij patiënten (n = 536, gemiddelde follow-up 4 jaar) met normaal gewicht en overgewicht die primair met sulfonylureumderivaten behandeld werden en at random metformine erbij kregen of doorgingen met sulfonylureumderivaten liet een toename van de totale sterfte (ARR 11,2 p = 0,041, NNT 89) en diabetesgerelateerde sterfte (ARR 8,2 p = 0,039, NNT 122) zien ten nadele van de metformine/sulfonylureumgroep.

De vanwege haar hoge mortaliteit zo gevreesde melkzuuracidose komt indien rekening gehouden wordt met de voor metformine geldende contra-indicaties (nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten en fors alcoholgebruik) vrijwel niet voor, namelijk ongeveer 3 keer op 100.000 patiëntjaren<sup>b-c</sup>.

Conclusie: bij diabetes patiënten (met overgewicht, maar waarschijnlijk ook zonder overgewicht) is metformine het middel van eerste keus; ernstige melkzuuracidose komt vrijwel niet voor. De betekenis van de toename van de sterfte bij diabetes patiënten bij wie metformine toegevoegd wordt aan sulfonylureum derivaten vanwege onvoldoende effect van sulfonylureumderivaten alléén moet nader onderzocht worden.

- a. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
- b. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
- c. Van der Kuy A. Metformine: kind met badwater weggegooid. *Pharmaceutisch Weekblad* 1985;120:66-78.

#### <sup>40</sup> Sulfonylureumderivaten

In onderzoek onder 55 patiënten die secundair faalden op eerste generatie sulfonylureumderivaten (tolbutamide of het in Nederland niet verkrijgbare chloorpropamide) en 20 mg glyburide of 40 mg glipizide kregen voorgeschreven, daalde de glycosespiegel niet en bereikte niemand normoglycaemie<sup>a</sup>. In ander onderzoek werd aan 24 patiënten die ondanks maximale therapie met tolbutamide of chloorpropamide slecht gereguleerd bleven, het tweede generatie middel glyburide gegeven. Slechts bij 4 van deze 24 patiënten lukte het daarmee normoglycaemie te bereiken<sup>b</sup>. Vervanging van een eerste generatiemiddel door een tweede generatiemiddel lijkt dan ook in het algemeen weinig zinvol.

- a. Sami T, Kabadi M, Moshiri S. The effect on metabolic control of second-generation sulfonylurea drugs in patients with NIDDM after secondary failure to first-generation agents. *J Fam Pract* 1996;43:370-4.
- b. Cohen L, Harris S. Efficacy of glyburide in diabetics poorly controlled on first-generation oral hypoglycemics. *Diab Care* 1987;10:555-7.

#### <sup>41</sup> SU en hypoglycaemie

De cijfers over het voorkomen van hypoglycaemieën lopen uiteen. In een onderzoek werd bij 248 personen met Diabetes Mellitus type 2 die at random werden behandeld met gliclazide, glibenclamide of glipizide gedurende vijf jaar het optreden van hypoglycemieën bestudeerd: de incidentie was respectievelijk 2,3, 8,3 en 4,6%<sup>a</sup>. In

---

het kader van de UK-Prospective Diabetes Study zijn 2520 nieuwe patiënten met diabetes 3 jaar lang at random behandeld met dieet, metformine, glibenclamide of insuline. Jaarlijks was het percentage patiënten waarbij in de verschillende groepen een ernstige hypoglycaemie optrad respectievelijk: 0,2, 0,4, 1,3 en 1,4%<sup>b</sup>. Een later verslag van hetzelfde onderzoek waarbij nog meer patiënten zijn ingesloten geeft vergelijkbare cijfers<sup>c</sup>. Berger heeft literatuuronderzoek naar het optreden van hypoglycaemieën bij sulfonylureumderivaten verricht en komt tot de conclusie dat de incidentie van ernstige hypoglycaemie op 2 per 10.000 patiëntjaren kan worden gesteld, dus een factor 10 lager. De mortaliteit zou 10% bedragen. Hypoglycaemieën blijken vooral voor te komen bij oudere patiënten, bij een verminderde nierfunctie, bij verminderde voedselinname en gelijktijdig gebruik van interacterende middelen als salicylaten, sulfonamiden en clofibraat<sup>d</sup>.

- a. Harrower ADB. Comparison of efficacy, secondary failure rate and complications of sulfonylureas. *J Diab Compl* 1994;8:201-3.
- b. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13: relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310:83-8.
- c. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized controlled trial on the effect of improved control on complications in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Int Med* 1996;124:136-45.
- d. Berger W. Incidence of severe side effects during therapy with sulfonylureas and biguanides. *Horm Metab Res* 1985;suppl 15:11-5.

#### <sup>42</sup> Thiazolidinedionen

- a. Farmacothapeutisch kompas 2005, <http://www.cvzkompassen.nl>
- b. Castro Cabenas M., et al. Vrije vetzuren: mediators van insulineresistentie en atherosclerose. *NTvG* 2002; 146:103-109.
- c. Jazet IM, Meinders AE. De thiazolidinedionenderivaten: een nieuwe klasse orale bloedglucoseverlagende middelen. *NTvG* 2001; 145:1541-1546.

#### <sup>43</sup> In de Record studie: Rosiglitazon Evaluated for Cardiovascular Outcome and regulator of Glycaemia in Diabetes.

Duur 5,5 jaar

Gepresenteerd 2009.

Rosiglitazon versus Metformine en SU

Geen verhoogd risico op cardiovasculair overlijden

Geen verhoogd risico op welke oorzaak van overlijden dan ook

Geen verhoogd risico op CVA

Uitkomst over risico op myocardinfarct niet conclusief

Significant hoger risico op hartfalen

#### <sup>44</sup> In de ProActive studie: Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events.

Duur 2,5 jaar

Gepresenteerd 2005.

Pioglitazon versus placebo boven op bestaande therapie bij patiënten met verhoogd Cv risico bestaande uit doorgemaakt cv event

---

Bij hoog CV risico patiënten behandeld met pioglitazon is er een afname van welke oorzaak van overlijden dan ook.

Afname van aantal niet fatal myocardinfarcten.

Afname CVA

<sup>45</sup> Acarbose: bijwerkingen

Farmacotherapeutisch Kompas 2005, <http://www.cvzkompassen.nl>

<sup>46</sup> Insuline

Afhankelijk van de criteria voor instelling op insuline en de populatie wordt geschat dat uiteindelijk 30 tot 40% van de patiënten met Diabetes Mellitus type 2 insuline nodig zal hebben.<sup>a-b</sup>

Het toegediende insuline compenseert het tekort aan endogeen insuline, stimuleert de opname van glucose in de cel en remt de excessieve glucoseproductie in de lever. Toediening van insuline heeft bovendien een gunstige invloed op het lipidspectrum. Potentiële nadelen zijn gewichtstoename, hyperinsulinemie, hypoglycaemie en zout- en vochtretentie.<sup>c-e</sup> Er is discussie over de vraag of insulinoth therapie niet onbedoeld leidt tot een verhoging van de cardiovasculaire sterfte. In deze discussie kunnen twee studies worden genoemd.

In een trial onder 153 mannen van 40 tot 69 jaar met Diabetes Mellitus type 2 leidde intensieve behandeling met insuline echter tot verschil van het HbA1c-percentage van 2,07% ten opzichte van de controlegroep ( $p < 0,001$ ).<sup>6</sup> In de intensief behandelde groep (75 mannen, gemiddeld  $60 \pm 6$  jaar, Body Mass index  $31 \pm 4$  van wie uiteindelijk 25 multipale injecties daags kregen) ontwikkelden 18 een cardiovasculaire aandoening in de follow-up periode van 27 maanden, tegenover 9 van de 78 in de controlegroep ( $p = 0,04$ ). Uiteindelijk concluderen de auteurs 'that a long term prospective trial is needed to assess the risk-benefit ratio of intensive insulin therapy for type 2 diabetes in patiënten who require it' <sup>f</sup>.

In een andere trial onder 620 patiënten met Diabetes Mellitus (ongeveer 80% type 2, 63% mannen) en een acuut myocardinfarct werd het effect van standaardbehandeling in combinatie met een infuus van insuline en glucose gedurende ten minste 24 uur gevolg door insuline behandeling onderzocht door deze te vergelijken met een controlegroep die enkel standaard behandeling ontving. De belangrijkste uitkomstmaat was de totale mortaliteit gedurende een gemiddelde follow-up van 3,4 jaar. In de behandelgroep van 306 patiënten overleden 102 mensen (33%), tegen 138 in de controlegroep van 314 personen (44%) (relatief risico 0,72; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,55 - 0,92;  $p = 0,011$ ). Het effect was het grootst in een tevoren omschreven groep van 272 mensen die vooraf geen insuline kreeg en met een laag cardiovasculaire risico<sup>g</sup>.

Aan deze twee studies kunnen geen definitieve conclusies worden verbonden. 'We hope that the United Kingdom Prospective Diabetes Study will resolve this major issue' <sup>h</sup>.

- a. De Sonnaville JJ. Structured care for patiënten with type 2 Diabetes Mellitus in general practice. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1998.
- b. Reenders K, Van den Hoogen HJM, Van Weel C. Mortaliteit en morbiditeit bij een cohort NIDDM-patiënten. Huisarts Wet 1992;35:391-5.

- 
- c. Veltmaat LJ, Miedema K, Reenders K. Overschakeling op insuline bij NIADM-patiënten. *Huisarts Wet* 1995;38:608-13.
  - d. Koivisto VA. Insulin therapy in type-II diabetes. *Diab Care* 1993;16 (suppl):29-39. 5.Wolffenbuttel BHR, Sels JPJE, Rondas-Colbers GJWN, Menheere EPCA, Nieuwehuijzen Kruseman AC. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. *Diab Care* 1996;19:1326-32.
  - e. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type 2 diabetes. *Diab Care* 1995;18:1113-23.
  - f. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veteran Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Int Med* 1997;157:181-8.
  - g. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with Diabetes Mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
  - h. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:104-9.

#### <sup>47</sup> Instellen op insuline

Van Ballegooie et al beschreven hoe 51 van de 57 type 2 diabetes patiënten die insuline gingen spuiten met behulp van een diabetesverpleegkundige poliklinisch konden worden ingesteld. Klinische instelling was nodig bij onvermogen tot zelfcontrole of angst voor het zelf injecteren. Ernstige ontregelingen traden niet op. Na zes maanden was bijna 75% van de patiënten voor behandeling terugverwezen naar de huisarts<sup>a</sup>.

Vanuit het Diabetes Centrum Rotterdam werden patiënten in de thuissituatie ingesteld op insuline. Retrospectief onderzoek bij 52 patiënten (gemiddelde leeftijd 63,5 jaar, HbA1c percentage bij start gemiddeld 8,6 " 1,2) toonde aan, dat na één jaar het HbA1c percentage gedaald was tot 7,71,2. De auteurs berekenen dat thuisinstelling ongeveer €182,- per patiënt goedkoper is dan een poliklinische instelling<sup>b</sup>.

- a. Van Ballegooie E, Offerman JJG, Casparie AF. Poliklinische instelling op insuline bij patiënten met Diabetes Mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134:68-70.
- b. Van der Riet AAPM, Harteloh PPM, Rutten FFH. Instelling op insuline van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 in de eerste lijn; goede resultaten bij geringe kosten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:508-12.

#### <sup>48</sup> Zelfcontrole

Door op meerdere momenten van de dag de bloedglucosespiegel te bepalen kan de basale en preprandiale insulinebehoefte door de patiënt zelf worden vastgesteld en de dosering eventueel worden aangepast. Voorwaarde is dat de patiënt eerst gedegen uitleg krijgt over het gebruik van de meter en de strips, de streefwaarden en instructies over het eventueel aanpassen van de insulinedosering<sup>a-b</sup>. De te gebruiken bloedglucosemeter dient TNO-goedgekeurd te zijn en voorts is het zaak de meter tenminste eenmaal per jaar te ijken).

---

De glucosewaarden verkregen door middel van zelfcontrole dienen in een diabetesdagboek genoteerd te worden en besproken te worden bij de controle op het spreekuur<sup>a</sup>.

In theorie zou zelfcontrole kunnen leiden tot een beter compliance ten aanzien van dieet, lichaamsbeweging en medicatie; zelfcontrole zou met andere woorden de lifestyle veranderingen kunnen ondersteunen. In Nederland is een dergelijk effect aangetoond in een gerandomiseerd onderzoek waarbij zelfcontrole echter een onderdeel was van een uitgebreider programma<sup>c</sup>. In 3 andere gerandomiseerde onderzoeken kon echter geen positief effect worden aangetoond<sup>d,f</sup>. Cohen beschreef een programma van intensieve begeleiding en zelfcontrole waarin een aanzienlijk deel van de patiënten kon stoppen met medicatie. Er was echter geen controlegroep die geen zelfcontroles deed<sup>g</sup>. Beschreven is dat zelfcontrole ook een negatieve invloed op het welbevinden van patiënten kan hebben<sup>h</sup>. Voor de stelling dat zelfcontrole leidt tot een betere metabole regulatie van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 bestaat al met al onvoldoende bewijs. Mogelijk dat geselecteerde groepen wel baat hebben bij zelfcontrole. Hierbij valt te denken aan patiënten met een slechte instelling en (sub)maximale behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen welke mogelijk toch op insuline moeten worden ingesteld.

Zelfcontrole materiaal gebruikt door patiënten die nog met orale middelen worden behandeld, wordt op dit moment in principe niet door alle ziektekostenverzekeraars vergoed. Het is noodzakelijk om vooraf toestemming te vragen.

- a. American Diabetes Association. Consensus statement. Self monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1997;17:81-6.
- b. Patrick AW, Gill GV, MacFarlane IA, Cullen A, Power E, Wallyahmed M. Home glucose monitoring in type 2 diabetes: is it a waste of time? *Diabetic Med* 1994;11:62-65
- c. Rutten G, Van Eijk J, De Nobel E, Beek M, Van der Velden H. Feasibility and effects of a diabetes 2 protocol with blood glucose self-monitoring in general practice. *Fam Pract* 1990;7:273-8.
- d. Fontbonne A, Billault B, Acosta M, et al. Is glucose self-monitoring beneficial in non-insulin-treated patients? Results of a randomized comparative trial. *Diabetes and Metabolism* 1989;15:255-60.
- e. Allen BT, Delong ER, Feussner JR. Impact of glucose self-monitoring on non-insulin-treated patients with type 2 Diabetes Mellitus. Randomised controlled trial comparing blood and urine testing. *Diabetes Care* 1990;13:1044-50.
- f. Wing RR, Epstein LH, Nowalk MP, Scott N, Koeske R, Hagg S. Does self-monitoring of blood glucose levels improve dietary compliance for obese patients with type 2 Diabetes Mellitus? *Am J Med* 1986;81:830-6.
- g. Cohen M, Zimmet P. Self-monitoring of blood glucose levels in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Med J Aust* 1983;2:377-80.
- h. Gallichan M. Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice. *BMJ* 1997;314:964-7.

#### <sup>49</sup> Insulines

De meest gebruikte insulinepreparaten in Nederland zijn:

- snelwerkende insuline-analogen. Deze werken 4 tot 6 uur. Tot dusver worden ze vooral gebruikt bij patiënten met Diabetes Mellitus type I in een basaalbolusschema of insulinepomp;
- gewoon humaan kortwerkend insuline. Werkt 6-8 uur;

- 
- middellangwerkend, humaan NPH-insuline. Werkt 12-18 uur. Hierbij is de resorptie vanuit het subcutane weefsel vertraagd door binding aan protamine;
  - langwerkend humaan zink-insuline. Werkt 18-24 uur. Hierbij is de resorptie vanuit het subcutane weefsel vertraagd door binding aan zink;
  - mengsels van kortwerkend en NPH-insuline in verhoudingen van 10:90 tot 50:50.
  - langwerkend insuline analogen. Werkt 20-28 uur.
  - mengsel van snelwerkende insuline analogen en NPH insuline  
In het algemeen geldt hoe langer de opgegeven werkzaamheid, des te variabler de werkingsduur en onvoorspelbaarder het effect. Insuline wordt in Nederland vrijwel uitsluitend met behulp van een gebruiksvriendelijke pen geïnjecteerd. Alleen bij zinkinsuline is dit niet mogelijk; dit preparaat wordt om die reden weinig meer gebruikt.

Nieuwe langwerkende insuline analogen die ruim 24 uur werkzaam zijn en voor Levemir middels een wisselende microalbumine-binding werkt en bij Lantus middels uitkristalising een gereguleerde opname geeft. Voorts nieuwe mengsels van kortwerkende en langwerkend insuline analoog, deze zal de mengsels van kortwerkend en NPH-insuline langzaam doen verdwijnen.

#### <sup>50</sup> Risicofactoren: roken

Roken is de grootste risicofactor voor hart- en vaatziekten, ook bij mensen met diabetes.

Uusitupa MIJ, Niskanen LK, Siitonen O, et al. Ten year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993;36:1175-84.

#### <sup>51</sup> Risicofactoren: hypertensie

Zie Transmurale Regionale Richtlijn Hypertensie Midden-Brabant, TRFC, 2004

#### <sup>52</sup> Antihypertensieve therapie

Het is aangetoond dat behandeling met thiazidediuretica bij hypertensie de morbiditeit en mortaliteit aan HVZ verlagen<sup>a-b</sup>. Uit subgroepanalyses blijkt dat dit ook geldt voor diabetes type 2 patiënten met hypertensie<sup>c</sup>. In 1976 was al duidelijk dat antihypertensieve therapie de verslechtering van de nierfunctie vertraagde bij patiënten met insuline afhankelijke diabetes, hypertensie en proteinuried<sup>d</sup>. Het lijkt waarschijnlijk dat behandeling met een thiazide diureticum bij patiënten met type 2 diabetes en hypertensie ook een nierbeschermend effect heeft.

Daarnaast is aangetoond dat behandeling met ACE-remmers de progressie van micro-albuminurie vertraagt, ook als de bloeddruk normaal is, en het ontstaan van nefropathie uitstelt.

In de United Kingdom Prospective Diabetes Study was een van de vraagstellingen of strenge bloeddrukbehandeling met captopril of atenolol voor- of nadelen had met betrekking tot de preventie van macrovasculaire of microvasculaire complicaties van Diabetes Mellitus type 2<sup>e-f</sup>. Beide middelen bleken even werkzaam bij de vermindering van de bloeddruk en bij de reductie van macrovasculaire complicaties. Er was geen verschil tussen de captoprilgroep en de atenololgroep na negen jaar

---

met betrekking tot nierfunctieverlies of progressie van retinopathie. In de atenololgroep was de therapieontrouw op de lange duur groter dan in de captoprilgroep (26% vs. 20%) door het optreden van klachten als claudicatio, bronchospasmen of impotentie.

In een commentaar over de plaats van calciumantagonisten onder andere bij patiënten met hypertensie en diabetes worden drie studies besproken die verschillende calciumantagonisten vergelijken met hydrochloorthiazide,<sup>g</sup> fosinopril,<sup>h</sup> en enalapril<sup>i</sup>. Beide studies met ACE-remmers en in mindere mate de studie met hydrochloorthiazide rapporteren minder cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in vergelijking met de groepen die behandeld werden met calciumantagonisten. In een commentaar wordt besproken dat er op deze studies en de analyse van de resultaten het een en ander aangemerkt kan worden (kleine aantallen, geen vergelijking met placebo, secundaire analyses/geen primaire eindpunten). In de HOT studie werd reductie van macrovasculaire complicaties aangetoond bij patiënten met hypertensie en Diabetes Mellitus type 2 die een langwerkend calciumantagonist gebruikten vaak in combinatie met een ACE-remmer, een bètablokker en/of een thiazidediureticum. De bijdrage van de afzonderlijke middelen is niet geanalyseerd.

Conclusie: van diuretica, ACE-remmers en bètablokkers en combinaties bestaan goed uitgevoerde studies die de reductie van macro- en microvasculaire complicaties bij patiënten met diabetes type 2 en hypertensie aantonen. Een duidelijk algemeen geldende voorkeur kan op grond van het bewijs niet uitgesproken worden. Dat de bloeddruk voldoende verlaagd wordt, lijkt vooralsnog belangrijker dan met welk middel voorzover het de genoemde 3 groepen antihypertensiva betreft<sup>j</sup>.

- a. Mulrow CD, Cornell JA, Herrera CR, Kadri A, Farnett L, Aguilar C. Hypertension in the elderly. Implications and generalizability of randomized trials. *JAMA* 1994;272:1932-8.
2. Macmahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exper Hypertension* 1993;15:967-78.
- b. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1998;158:741-51.
- c. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetes with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:383-8.
- d. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
- e. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- f. Byington RP, Craven T, Furberg CD, Pahor M. Isradipine, raised glycosylated haemoglobin, and risk of cardiovascular events. *Lancet* 1997;350:1075-6.
- g. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diab Care* 1998;21:597-603.
- h. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insuline dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-52.

- 
- i. OStanton AV. Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. *BMJ* 1998;316:1471-3.
  - j. 1Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. British trial shows clear effect of treatment, especially blood pressure reduction. *BMJ* 1998;317:693-4.

<sup>53</sup> *Diabetes Care* 27; 2004; Suppl 1: S72-3 en *Diabetes Care* 32; 2009; 531-40.

<sup>54</sup> Vier-puntsdagcurve

Niet nuchtere bloedglucosewaarden variëren te veel en zijn sterk afhankelijk van de tijdsduur na de voorafgaande maaltijd<sup>a-b</sup>. Het capillair nuchter bloedglucosegehalte blijkt in diverse onderzoeken bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 die met dieet en orale bloedglucose verlagende medicatie worden behandeld, redelijk te correleren met zowel het HbA1c-percentages als de gemiddelde bloedglucosespiegel over meerdere dagen (Pearson-r tussen nuchter bloedglucose en HbA1c: 0,70-0,80)<sup>c</sup>. Dit is niet het geval bij patiënten die met insuline worden behandeld. Voor de momentane regeling is bij insuline gebruikers een vierpuntsdagcurve een goede richtlijn. De waarden zijn wel afhankelijk van tijdstip, aard en dosering van de geïnjecteerde insuline. Voor de glucose regulatie op de langere termijn is evenals bij tabletgebruikers het HbA1c-percentages de beste parameter.

Voor de titratie van insulinetherapie dient primair gestuurd te worden op geleide van de preprandiale bloedglucosespiegels. Ook bij overigens optimale behandeling blijft het vaak onmogelijk om zelfs bij optimale, geheel genormaliseerde, preprandiale bloedglucosespiegels postprandiale waarden <10 mmol/l te bereiken. Zou men daar dus wel naar streven dan loopt men ernstige risico op preprandiale hypoglycaemie. Daarbij weet men niet of de gemeten postprandiale waarde nog in het stijgende deel of het dalende deel van het bloedglucoseverloop zit.

Zeker bij het multiple injectiesysteem voor insuline zal de bloedglucose vóór de maaltijd een goede afspiegeling zijn van de werking en dus hoeveelheid insuline, die bij de vorige maaltijd is gespoten.

Bij goede bloedglucose-dagcurven en een té hoog HbA1c kan worden overwogen postprandiale bloedglucoses te meten en op geleide van meerdere curven de glucoseverlagende therapie toepassen.

- a. Muir A, Howe-Davies SA, Turner RC. General practice care of non-insulin-dependent diabetes with fasting blood glucose measurements. *Am J Med* 1982;73:637-40.
- b. Wolffenbuttel BHR. The value of fasting blood glucose and serumfructosamine in the evaluation of metabolic control in type 2 diabetic patients. In: type 2 Diabetes Mellitus. Pathology and treatment [dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1991.
- c. Singer DE, Coley CM, Samet JH, Nathan DM. Tests of glycemia in Diabetes Mellitus. Their use in establishing a diagnosis and in treatment. *Ann Int Med* 1989;110:125-37. 4. Verhoeven S. Behandeling, controle en metabole instelling van patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en de prevalentie van late complicaties van deze patiënten [dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1989. 5. Reenders K. Complicaties van niet-insuline-afhankelijke Diabetes Mellitus in de huisartspraktijk [dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1992.

---

## <sup>55</sup> Controle lichaamsgewicht

Uit veel onderzoek blijkt dat blijvende gewichtsvermindering vaak moeilijk haalbaar is. Om patiënten te motiveren om het gewicht zo veel mogelijk te beheersen bestaat er consensus voor de driemaandelijke gewichtsbepaling. Stijging van het lichaamsgewicht gaat gepaard met toename van de insulineresistentie en verslechtering van de glucoseregulatie<sup>a,b</sup>.

- a. Blonk MC. Weight reduction in non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: a multidisciplinary approach [dissertatie]. Vrije Universiteit: Amsterdam, 1994.
- b. Krentz AJ. Insulin resistance

## <sup>56</sup> Dieetbehandeling

De arts kan voor de dieetbehandeling verwijzen naar de diëtist. Bij nieuwe patiënten kan ter overbrugging van een eventuele wachttijd een algemeen mondeling en/of schriftelijk advies meegeven. Bij al bekende patiënten kan de arts problemen met voeding signaleren en gericht verwijzen naar een diëtist. Ook kan de arts een patiënt motiveren om de adviezen, behorend bij de geadviseerde dieetbehandeling, op te volgen.

Indicaties voor een verwijzing naar een diëtist kunnen zijn:

- diabetes is recent gediagnosticeerd
- er is overgewicht en / of hypertensie en / of dyslipidemie vastgesteld
- de patiënt heeft vragen over of problemen met voeding
- de diabetesmedicatie wordt veranderd
- de leef- of werkomstandigheden veranderen
- de patiënt wil optimaal effect met zelfcontrole behalen
- de patiënt heeft zwangerschapswens of is reeds zwanger
- er is (vermoedelijk) sprake van een eetprobleem
- er is sprake van maag-darm-problematiek
- er is sprake van complicaties waarbij aanpassing van het dieet zinvol is
- er moet onderzocht worden of de voedingsgewoonten van de patiënt een optimale regulatie in de weg staan
- er is sprake van onvoldoende diabetesregulatie

Bron: rapport "Voedingsrichtlijnen bij diabetes", NDF-rapport, editie 2006.

## <sup>57</sup> Sexualiteit

In een prospectief onderzoek naar het voorkomen van neuropathie bij 133 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 en 144 personen zonder deze ziekte blijkt na 10 jaar 48% melding te maken van paresthesieën versus 10% van de controles ( $p < 0,01$ ). Bij de start van dit onderzoek was dit 10% vs. 4% ( $p = 0,04$ ). In de groep patiënten met diabetes blijkt het voorkomen van paresthesieën samen te hangen met de glucoseregulatie<sup>a</sup>.

In een gecontroleerde studie werden de libido, de seksuele opwinding, de erectiesterkte, de coïtusfrequentie en de seksuele bevrediging van 40 mannen met diabetes vergeleken met die van 40 mannen zonder diabetes. Er werd gecontroleerd

---

voor leeftijd, co-morbiditeit en medicijngebruik. Op alle genoemde aspecten scoorden de mannen met diabetes lager. Er was geen verschil tussen type 1 en type 2 diabetes in het voorkomen van seksuele problemen<sup>b</sup>.

- a. Partanes J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervelaa E, Siitonen O, Usitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1995;333:89-94.
- b. Schiavi RC, Stimmel BB, Mandeli J, et al. Diabetes mellitus and male sexual dysfunction: a controlled study. *Diabetologia*. 1993;36:745-51.

#### <sup>58</sup> Norm gezond bewegen

Een overzichtsartikel over de rol van fysieke activiteiten en speciale oefeningen ter voorkoming en behandeling van het insuline resistentie syndroom (syndroom X) komt tot de conclusie dat de patiënt de oefeningen vooral als prettig en gemakkelijk moet ervaren. Daarnaast is het van belang te weten dat de aard van de activiteiten er niet toe doet; alle lichaamsbeweging die energie kost, heeft een gunstig effect<sup>a-b</sup>.

- a. Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA. Exercise and the metabolic syndrome. *Diabetologia* 1997;40:125-35.
- b. NNGB. Nederlandse Norm voor Bewegen.

#### <sup>59</sup> Oogcontroles

Aangetoond is dat blindheid ten gevolge van diabetische retinopathie in 60-70% van de gevallen kan worden voorkomen door tijdige behandeling met lichtcoagulatie. Periodieke funduscopie is daartoe essentieel<sup>a</sup>. De aanbeveling bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 spoedig na het stellen van de diagnose funduscopie te verrichten, berust op het gegeven dat in 15-20% van de gevallen dan al diabetische retinopathie aanwezig is, waarschijnlijk doordat de diabetes al meerdere jaren aanwezig was<sup>b</sup>. Uit onderzoek is gebleken dat huisartsen door de bank genomen onvoldoende expertise bezitten om de fundus adequaat te kunnen beoordelen<sup>c</sup>. De aanbeveling om bij afwezigheid van diabetische retinopathie ten tijde van ontdekking van de diabetes, bij normotensie en een goede glucoseregulatie met 2-jaarlijkse controles te volstaan komt overeen met de CBO-consensus terzake<sup>d</sup>.

- a. ETDRS Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.
- b. Jong PTVM. De screening op diabetische retinopathie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1701-5.
- c. Reenders K, Van Weel C. Screening for diabetic retinopathy by general practitioners. *Scandin J Prim Health* 1992;10:306-9.
- d. CBO/NDF. Diabetische retinopathie. Utrecht: CBO, 1998.

#### <sup>60</sup> Beleid bij intercurrente ziekten

Retrospectief onderzoek in een groepspraktijk bij 69 patiënten met Diabetes Mellitus type 2 gedurende 10 jaren (totaal 376 patiëntjaren) leverde 161 aan de huisarts gepresenteerde infecties op (0,45/patiënt/jaar). Twee van deze infecties leidden tot ziekenhuisopname: één wegens dehydratie, de andere vanwege een

---

hyperglycaemisch coma. Dertien keer werd medische hulp ingeroepen voor een hypoglycaemie, tien daarvan deden zich voor bij met insuline behandelde patiënten.

Reenders K, de Nobel E, Van Weel C. Diabetes mellitus in een groepspraktijk. Complicaties. Huisarts Wet 1988;31:359-63.

<sup>61</sup> Beleid bij infectieziekten

Infectieziekten gaan gepaard met een grotere insulinebehoefte. Indien daaraan niet wordt tegemoet gekomen, ontstaat hyperglycaemie, glucosurie en polyurie, waardoor dehydratie dreigt. Zorgvuldige controle is gewenst om bij infectieziekten een diabetisch coma te voorkomen.

Reitsma WD. Acute complicaties - hyperglykemische ontregeling. In: Van Ballegooie E, Heine R (red). Diabetes mellitus. 2e druk. Utrecht: Bunge, 1995:131-41.

<sup>62</sup> Basis richtlijn wondbehandeling: wij verwijzen u hiervoor naar [www.zorgnetwerk.....](http://www.zorgnetwerk.....)