

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj, Janssen PGH

Huisarts Wet 2013;56(10):512-25

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie. De richtlijnen zijn gewijzigd.

### Belangrijkste wijzigingen

- Bij gebruik van een sulfonylureumderivaat gaat de voorkeur uit naar gliclazide.
- De streefwaarden van het HbA<sub>1c</sub> zijn aangepast. De intensiteit van de diabetesbehandeling, leeftijd van de patiënt en de diabetesduur zijn factoren die van invloed zijn op de gewenste HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde. Bij ouderen is de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde in het algemeen hoger.
- Er wordt meer aandacht gevraagd voor comorbiditeit.
- Bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes wordt gedurende de daaropvolgende vijf jaar jaarlijks de nuchtere glucosewaarde bepaald.

### Kernboodschappen

- Doel van de behandeling is voorkómen en behandelen van klachten en complicaties zoals (toename van) hart- en vaatziekten, chronische nierschade, retino- en neuropathie.
- Geef elke patiënt regelmatig educatie en leefstijladviezen (niet roken, goede voeding, gewichtsbeheersing, voldoende bewegen).
- Streef naar een goede glykemische instelling en probeer hypoglykemieën te voorkomen.
- Metformine, sulfonylureumderivaten en insuline zijn de belangrijkste middelen bij de behandeling van type-2-diabetes. Uitslui-

tend indien met deze middelen geen bevredigende glykemische regulatie wordt bereikt of in geval van contra-indicaties of bijwerkingen, kan een ander medicament worden voorgeschreven.

- Voor diabetespatiënten > 70 jaar zijn de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarden gewijzigd.
- Start orale glucoseverlagende behandeling met metformine en continueer dit middel bij latere uitbreiding van de behandeling (inclusief insulinetherapie).
- Streef naar goede regulatie van de bloeddruk (systolisch  $\leq 140$  mmHg); bij mensen  $\geq 80$  jaar is de streefwaarde systolisch  $\leq 160$  mmHg.
- De indicatie voor een antihypertensivum en een statine wordt gesteld volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement.
- De zorg voor type-2-diabetespatiënten wordt in toenemende mate geïndividualiseerd wat betreft de te behalen streefwaarden en controlefrequenties.

### Inleiding

De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 geeft richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met deze ziekte binnen de huisartsenpraktijk.<sup>1</sup> Het doel is complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nefro-, retino- en neuro-

pathie, die in belangrijke mate de kwaliteit van het leven van de patiënt bepalen, te voorkomen of te vertragen en eventuele klachten te verminderen.

Om dit te bereiken richt de behandeling zich zowel op regulering van de bloedglucosewaarden en periodieke controle van nieren, ogen en voeten, als op maatregelen om de cardiovasculaire risicofactoren gunstig te beïnvloeden. Dit alles vereist een gestructureerde aanpak, educatie en adequate begeleiding. De diabeteszorg in de huisartsenpraktijk wordt behalve door de huisarts, die eindverantwoordelijk is, in belangrijke mate geleverd door de praktijkondersteuner (POH).

Sinds het verschijnen van de laatste NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 in 2006 heeft zich een aantal ontwikkelingen voorgedaan die van belang zijn voor de begeleiding en behandeling van type-2-diabetespatiënten, zoals de ontwikkelingen ten aanzien van nieuwe glucoseverlagende medicamenten en de discussie rondom de streefwaarden van het HbA<sub>1c</sub>.

Voor de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren en monitoring van de nierfunctie sluit deze standaard aan bij de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement en de LTA Chronische nierschade.

## Achtergronden

Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 spelen zowel genetische als omgevingsfactoren een rol.<sup>2,3</sup> Pathofysiologisch wordt de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 gekenmerkt door 2 verschijnselen: onvoldoende insulinesecretie door bètaceldisfunctie en insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel.<sup>4,5</sup> Dit laatste is bekend als het insulineresistentiesyndroom of metabool syndroom, een cluster van metabole en hemodynamische afwijkingen met als kenmerken: een grote middelomvang (centrale adipositas), verhoogde bloeddruk, (licht) verhoogde bloedglucose- en insulinairewaarden, verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden.<sup>6</sup> Centrale adipositas en insulineresistentie worden ook in verband gebracht met vetstapeling in diverse organen en de negatieve gevolgen hiervan voor de functie van deze organen. Verder spelen hormonen die door de dunne darm worden geproduceerd op moment dat het voedsel passeert (incretines) een rol van betekenis. De belangrijkste zijn 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) en *glucagon dependent insulinotropic peptide* (GIP). De incretines bevorderen de insulinesecretie en remmen de glucagonafgifte op glucoseafhankelijke wijze. Bij diabetes mellitus type 2 ontstaat een verminderde secretie van GLP-1 en een resistentie voor GIP. Hierdoor wordt bij glucosebelasting de insuline-

productie onvoldoende gestimuleerd en de glucagonafgifte onvoldoende geremd met als gevolg hyperglykemie.<sup>7</sup>

Gezien het verhoogde risico op hart- en vaatziekten is de behandeling van diabetes mellitus type 2 multifactorieel, dat wil zeggen niet alleen gericht op afname van de hyperglykemie – waarmee het risico op microvasculaire complicaties en waarschijnlijk ook op macrovasculaire complicaties wordt gereduceerd – maar ook op de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals roken, hypertensie en dyslipidemie én op verbetering van gewicht en leefstijlfactoren, zoals voeding en beweging.<sup>8</sup>

Extra aandacht is nodig ter bescherming van de nieren.<sup>9</sup> Dit is van belang omdat zowel een verminderde nierfunctie als albuminurie het risico op cardiovasculaire morbiditeit, eindstadium nierfalen en mortaliteit verhoogt.<sup>10,11,12</sup> De kans hierop wordt groter naarmate de nierfunctie verder afneemt en/of de albuminurie toeneemt. Voorts heeft een verminderde nierfunctie consequenties voor de keus van de medicatie en dosering en voor het verwijfsbeleid.

Daarnaast is aandacht nodig voor preventie en behandeling van retino- en neuropathie. Polynuropathie, perifeer vaatlijden, standsafwijkingen van de voet en inadequaate schoeisel zijn, vaak in combinatie, de belangrijkste oorzaken van voetulcera.<sup>13</sup> Naast perifere neuropathie kan er ook autonome neuropathie ontstaan, wat onder meer kan leiden tot maag-, darm-, en blaasfunctiestoornissen, seksuele stoornissen en stoornissen in de houdingsafhankelijke bloeddrukregulatie.<sup>14</sup>

## Epidemiologie

Naar schatting waren er in 2007 in Nederland 740.000 mensen met gediagnosticeerde diabetes. De prevalentie bedroeg 40 per 1000 mannen en 41 per 1000 vrouwen. In de leeftijdsgroep 40 tot 70 jaar komt diabetes meer bij mannen voor dan bij vrouwen. In de groep 75 jaar en ouder komt diabetes meer bij vrouwen voor.<sup>15</sup> In Nederland komt diabetes mellitus beduidend vaker voor bij mensen van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse afkomst dan bij de autochtone bevolking. De prevalentie is het hoogst onder personen van Hindoestaans-Surinaamse afkomst, vooral in de hogere leeftijdsgroep.<sup>16</sup> Diabetes mellitus type 2 heeft in Nederland een hogere prevalentie onder mensen met een lagere sociaaleconomische status.<sup>17</sup> Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling van type-2-diabetes bij personen van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse afkomst zou moeten verschillen van die bij de autochtone bevolking, maar interventies lijken bij deze groeperingen minder effect te sorteren.<sup>18</sup>

## Complicaties

**Cardiovasculaire aandoeningen.** Diabetes mellitus type 2 is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De mortaliteit als gevolg van coronaire hartziekten is bij personen met type-2-diabetes hoger dan in de algemene bevolking. Vooral bij vrouwen met type-2-diabetes is de relatieve toename groot.<sup>19</sup>

**Chronische nierschade.** Het aantal diabetespatiënten als percentage van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie bedroeg 18% in 2005.<sup>20</sup> De verwachting is dat in de toekomst vaker chronische nierschade zal optreden, omdat diabetes mellitus type 2 op steeds jongere leeftijd ontstaat en de levensverwachting toeneemt doordat de cardiovasculaire risicofactoren beter behandeld worden.

**Neuropathie.** Per standaard huisartsenpraktijk (2350 patiënten) zijn er ongeveer 40 patiënten met polyneuropathie (zie de LTA Diabetes mellitus type 2).<sup>21</sup> Diabetes is de meestvoorkomende oorzaak van polyneuropathie. Ongeveer 40% van de patiënten die het ziekenhuis bezoekt met de klinische verschijnselen van polyneuropathie heeft diabetes mellitus. Diabetes is geassocieerd met het optreden van mononeuropathie van de hersenzenuwen en met (druk)neuropathie van perifere zenuwen.<sup>22</sup>

**Diabetische voet.** Het aantal (kleine en grote) diabetesgerelateerde amputaties in de onderste extremiteit bij diabetespatiënten in Nederland bedroeg in 2003 1055. Na correctie voor meerdere amputaties per patiënt bedroeg het aantal patiënten bij wie een amputatie plaatsvond 728.<sup>23,24</sup>

**Retinopathie.** De prevalentie van diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is 14%. Retinopathie kan al aanwezig zijn wanneer de diagnose diabetes mellitus wordt gesteld.<sup>25,26</sup>

## Comorbiditeit

De prevalentie van comorbiditeit bij type-2-diabetespatiënten is hoog.<sup>27</sup>

**Depressie.** Depressie komt twee keer zo vaak voor bij mensen met diabetes vergeleken met mensen zonder diabetes. Het samen voorkomen van depressie en diabetes vermindert de kwaliteit van leven en verhoogt de kans op een slechte glykemische regulatie en het risico op complicaties zoals hart- en vaatziekten, nierziekten, oogziekten en het risico op overlijden.<sup>28</sup>

**Cognitieve stoornissen.** Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie. Mensen met type-2-diabetes hebben al in de eerste jaren waarin zij bekend zijn met diabetes geringe cognitieve beperkingen. De achteruitgang van cognitieve functies is vervolgens

in het algemeen niet sterker dan bij mensen zonder diabetes, maar wel is de kans op de ziekte van Alzheimer duidelijk verhoogd. Het is zaak hier alert op te zijn, omdat ook betrekkelijk geringe cognitieve stoornissen, bijvoorbeeld in het geheugen of in de snelheid waarmee informatie wordt verwerkt, consequenties kunnen hebben voor de behandeling.<sup>29</sup>

**Schizofrenie.** Onder schizofreniepatiënten is de prevalentie van type-2-diabetes hoger dan in de algemene bevolking.<sup>30</sup>

**Seksuele disfunctie.** Bij bijna de helft van de mannen met type-2-diabetes is er sprake van erectiele disfunctie. Leeftijd, hart- en vaatziekten, maar ook het gebruik van statines, angiotensin-convertering enzyme (ACE)-remmers en bètablokkers hangen significant samen met erectiestoornissen. Bij vrouwelijke diabetespatiënten is naast een verminderde lubricatie, vooral een depressie gerelateerd aan het voorkomen van seksuele problematiek.<sup>31</sup>

**Infecties.** Type-2-diabetespatiënten hebben een 25 tot 45% hoger risico op lagere luchtweginfecties, urineweginfecties, bacteriële huid- en slijmvliesinfecties en schimmelinfecties. Bij veelvoorkomende infecties zijn de risico's op recidieven nog hoger dan het al verhoogde effect op één ziekteperiode.<sup>32</sup>

**Kanker.** De prevalentie van kanker is hoger onder diabetespatiënten dan in de algemene bevolking.<sup>33</sup> Het risico op het ontstaan van kanker bij diabetespatiënten wordt niet verminderd door verbetering van de glykemische controle.

## Richtlijnen diagnostiek

### Opsporing

De huisarts bepaalt de (bij voorkeur nuchtere) bloedglucosewaarde bij mensen met klachten of aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van diabetes mellitus, zoals dorst, polyurie, vermagering, pruritus vulvae op oudere leeftijd, recidiverende urineweginfecties en balanitis, mononeuropathie, neurogene pijnen en sensibiliteitsstoornissen.

Daarnaast geldt het advies in het kader van een spreekuurbezoek 3-jaarlijks de bloedglucosewaarde te bepalen bij personen ouder dan 45 jaar:<sup>34</sup>

- met een BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>;
- met diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen;
- met hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandeling voor hypertensie);
- met vetstofwisselingsstoornissen (HDL-cholesterol  $\leq 0,90$  mmol/l, triglyceriden > 2,8 mmol/l);
- met (verhoogd risico op) hart- en vaatziekten (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement);

- van Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst;
- voor mensen van Hindoestaanse afkomst geldt hetzelfde advies maar wordt een leeftijdsgrens van 35 jaar aangehouden.

Vrouwen die zwangerschapsdiabetes doormaakten worden gedurende de daaropvolgende vijf jaar jaarlijks opgeroepen voor een nuchtere glucosebepaling, daarna om de drie jaar.<sup>35</sup>

#### Vaststellen van diabetes mellitus

De diagnostiek van diabetes mellitus type 2 berust op het aantreffen van verhoogde bloed- of plasmaglucozewaarden. Nuchtere glucosewaarden in het laboratorium hebben de voorkeur. Een nuchtere glucosewaarde houdt in dat ten minste 8 uur geen calorieën zijn ingenomen. De diagnose diabetes mellitus mag worden gesteld als men op 2 verschillende dagen 2 nuchtere plasmaglucozewaarden vindt  $\geq 7,0$  mmol/l. De diagnose kan ook worden gesteld bij een nuchtere plasmaglucozewaarde  $\geq 7,0$  mmol/l of een willekeurige plasmaglucozewaarde  $\geq 11,1$  mmol/l in combinatie met klachten die passen bij hyperglykemie (tabel 1).<sup>36</sup> Bepaling van de  $HbA_{1c}$ -waarde kan worden gebruikt, maar wordt vooralsnog niet aanbevolen voor opsporing en diagnostiek van diabetes.<sup>37</sup>

Bij een geringe verhoging van de nuchtere waarden spreekt men van een *gestoord nuchtere glucose* (tabel 1). Met *gestoorde glucosetolerantie* wordt bedoeld een niet-nuchtere glucosewaarde tussen 7,8 en 11,0 mmol/l bij een normale nuchtere glucosewaarde. Een gestoord nuchtere glucose en een gestoorde glucosetolerantie wijzen op een grotere kans op de ontwikkeling van diabetes mellitus en doorgaans op een verhoogd cardiovasculair risico.<sup>38</sup> Aanbevolen wordt bij een gestoord nuchtere glucose en/of gestoorde glucosetolerantie de nuchtere glucosebepaling na 3 maanden in het laboratorium te herhalen. Als ook dan de diagnose diabetes mellitus niet kan worden gesteld, wordt de patiënt jaarlijks gecontroleerd. Daarnaast bepaalt de huisarts het cardiovasculaire risicoprofiel (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement).

Glucosewaarden kunnen worden bepaald in veneus plasma. Draagbare glucosemeters zijn gekalibreerd naar veneuze plasmaglucozewaarden. Deze meters kunnen, zelfs indien zij regelmatig geijkt worden, een meetfout hebben van 10 tot 15%.<sup>39</sup> Gezien het belang van zorgvuldige diagnostiek dient de huisarts bij marginaal afwijkende waarden alsnog een bepaling in het laboratorium te laten verrichten.

Vooraf bij mensen met een BMI  $< 27$  kg/m<sup>2</sup> dient

bij de diagnosestelling extra aandacht te bestaan voor het type diabetes.<sup>40</sup> Er bestaan enkele varianten van diabetes die kunnen lijken op type-2-diabetes: *maturity-onset diabetes of the young (MODY)* en *latent autoimmune diabetes in adults (LADA)*.

MODY is een groep van autosomaal dominant overervende ziekten waarbij een monogenetisch bètaceldefect leidt tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte.

LADA is het langzaam ontstaan van type-1-diabetes op oudere leeftijd ( $> 40$  jaar). Het klassieke klinische beeld van type-1-diabetes (korte ziekteduur, hyperglykemie, gewichtsverlies en ketonen in de urine) ontbreekt meestal. De behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen is bij deze patiënten dikwijls minder effectief dan bij type-2-diabetespatiënten. In die gevallen moet voortvarend insulinetherapie worden ingesteld.

#### Risico-inventarisatie

Is bij een patiënt diabetes mellitus type 2 vastgesteld, dan bepaalt de huisarts het cardiovasculaire risicoprofiel (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangement). Daarnaast gaat de huisarts de aanwezigheid van diabetische nefro- en retinopathie na en beoordeelt hij de conditie van de voeten.

Het actuele risicoprofiel wordt als volgt vastgesteld.

- De huisarts inventariseert in het medisch dossier cardiovasculaire pathologie: myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, CVA, TIA en claudicatio intermittens.
- De huisarts informeert naar hart- en vaatziekten bij ouders, broers of zussen vóór het 65<sup>e</sup> levensjaar, en naar leefstijl: roken, mate van lichamelijke activiteit, voedingsgewoonten waaronder alcoholgebruik.
- De huisarts bepaalt de BMI.
- De huisarts meet de bloeddruk.
- De huisarts vraagt de volgende laboratoriumbepalingen aan:  $HbA_{1c}$ , nuchter lipidspectrum (totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ratio totaal cholesterol/HDL-cholesterol, triglyceriden), creatinine (ter schatting van de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR)), bepaling van de albumine/creatinine-ratio of de albumineconcentratie in de eerste ochtendurine.<sup>41,42</sup>

Aanvullende diagnostiek en evaluatie gericht op chronische nierschade, retinopathie en voetproblemen.

- Bij een eGFR van 45 tot 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (patiënten  $< 65$  jaar) en een eGFR van 30 tot 45 ml/

Tabel 1		Referentiewaarden voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus, gestoord nuchtere glucose en gestoorde glucosetolerantie (mmol/l); gestoord nuchtere glucose en gestoorde glucosetolerantie kunnen gecombineerd voorkomen*
		<i>Veneus plasma</i>
Normaal	Glucose nuchter	< 6,1
	Glucose niet nuchter	< 7,8
Gestoord nuchtere glucose	Glucose nuchter	≥ 6,1 en < 7,0 én
	Glucose niet nuchter	< 7,8
Gestoorde glucosetolerantie	Glucose nuchter	< 6,1 én
	Glucose niet nuchter	≥ 7,8 en < 11,1
Diabetes mellitus <sup>1</sup>	Glucose nuchter	≥ 7,0
	Glucose niet nuchter	≥ 11,1

\* World Health Organisation/International Diabetes Federation, 2006.

min/1,73m<sup>2</sup> (patiënten > 65 jaar) verricht de huisarts de volgende diagnostiek:

- urinesediment (op erythrocyten en/of celcilinders);
  - laboratoriumonderzoek (Hb, kalium, calcium, fosfaat, PTH, serumalbumine en albuminurie).
- Bij aanwijzingen voor een post-renale obstructie en cystenieren kan de huisarts echografie aanvragen (zie de LTA Diabetes mellitus type 2 en de LTA Chronische nierschade).
- De huisarts zorgt ervoor dat de patiënt zo spoedig mogelijk, maar in ieder geval binnen 3 maanden nadat diabetes mellitus is ontdekt, wordt gescreend op diabetische retinopathie (zie *Consultatie en verwijzing*).
- De huisarts inspecteert de voeten, met speciale aandacht voor kleur (dubbelzijdige warme, rode voet wijst meer op (autonome) neuropathie, bij een enkelzijdige rode, warme en gezwollen voet dient men te denken aan een acute Charcotvoet, een dieproze/rode tot blauwe verkleuring wijst op een angiopathische/ischemische voet), standsafwijkingen (bijvoorbeeld hallux valgus of klauwstand tenen), drukplekken of eelt, en de aanwezigheid van ulcera en amputaties. Daarnaast wordt met behulp van de Semmes-Weinstein-monofilamenten sensibiliteitsonderzoek verricht naar de aanwezigheid van neurologische stoornissen. Er is sprake van sensibiliteitsverlies als de patiënt het 10-grams

Semmes-Weinstein-monofilament, geplaatst op één van deze plaatsen niet voelt: hallux, MTP-1 en MTP-5.<sup>43,44</sup> De huisarts palpeert beide voetarteriën. Bij afwezigheid van beide pulsaties (aanwezigheid van één pulsatie wordt als normaal beschouwd), wordt eenvoudig Doppleronderzoek verricht. Indien *monofasische* tonen worden gehoord (bi- of trifasische tonen zijn normaal), wordt de enkel-armindex bepaald.

- Op grond van de bevindingen wordt het risico op ulcera met behulp van de gemodificeerde Simm's classificatie geëvalueerd als: geen verhoogd risico (Simm's 0), matig risico (Simm's 1: sensibiliteitsverlies of tekenen van perifere vaatlijden) of hoog risico (Simm's 2: combinatie van sensibiliteitsverlies en/of perifere vaatlijden en/of tekenen van lokaal verhoogde druk) en sterk verhoogd risico (Simm's 3: een voetulcus of amputatie in de voorgeschiedenis).

### Richtlijnen beleid

De huisarts stelt in overleg met de patiënt het beleid vast. Naast voorlichting is het van essentieel belang de diabetespatiënt educatie te geven, zodat hij zo goed mogelijk weet welke bijdrage hij zelf aan de behandeling kan leveren en hoeveel verantwoordelijkheid hij kan nemen, waaronder eventueel het beheer van het eigen (elektronisch) dossier.

## Voorlichting en educatie

De huisarts en praktijkondersteuner geven de patiënt uitleg over de aard van de ziekte, de daaruit voortvloeiende noodzaak van periodiek onderzoek en de mogelijke behandelingen. Aspecten die bij de voorlichting onder meer aan bod komen zijn: achtergronden van de ziekte, niet-medicamenteuze adviezen, behandeling en controlebeleid, complicaties van de ziekte en factoren die de prognose bepalen. Om tegenstrijdige adviezen te voorkomen zijn een goede taakverdeling en afstemming tussen huisarts en praktijkondersteuner daarbij vereist. Om de gewenste streefwaarden te halen en complicaties te voorkómen, is naast kennis ook gedragsverandering nodig.<sup>45</sup> Educatie is daarvoor essentieel. De educatie moet aansluiten op de individuele behoeften, mogelijkheden en gewoonten van de patiënt. In het ideale geval formuleert de patiënt zelf heldere, haalbare doelen, waarbij de huisarts de patiënt helpt goede keuzes te maken.

Behalve individuele patiënteducatie kan ook groepseducatie worden gegeven of een combinatie daarvan. Bij het organiseren van educatie(cursussen) moet onderscheid worden gemaakt tussen mensen die pas kort of al lang diabetes hebben en ook moet rekening worden gehouden met het opleidingsniveau van de deelnemers. In sommige gevallen kan men programma's voor specifieke doelgroepen, bijvoorbeeld allochtonen, gebruiken. *Tabel 2* bevat een korte checklist van de punten die aan de orde behoren te komen.

Influenzavaccinatie wordt geadviseerd (zie de NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie). Influenzavaccinatie van diabetespatiënten leidt tot een forse vermindering van complicaties (pneumonie, exacerbatie COPD, myocardinfarct, acute glykemische ontregeling, hartfalen) en daarmee ge-

paard gaande ziekenhuisopnames en ook tot verlaaging van mortaliteit.<sup>46</sup>

De huisarts informeert de diabetespatiënt dat er in beginsel geen beletsel bestaat voor verkeersdeelname en het uitoefenen van een beroep.<sup>47</sup>

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting, kan de huisarts de patiënt verwijzen naar de informatie over diabetes op de NHG-publiekswebsite [www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl) of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven (via het HIS). Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

## Kwaliteit van leven

Het doel van de diabetesbehandeling dient een zo lang mogelijk leven met behoud van zo veel mogelijk 'met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven' te zijn. In toenemende mate wordt dat ook internationaal erkend. Aandacht voor de kwaliteit van leven is onderdeel van goede diabeteszorg. De effectiviteit van zelfmanagement op zelfredzaamheid en kwaliteit van leven is beperkt.<sup>48</sup> Lage fysieke en mentale kwaliteit van leven is geassocieerd met hogere cardiovasculaire en totale mortaliteit.<sup>49</sup>

Om een zo goed mogelijke kwaliteit van leven te handhaven probeert de huisarts niet alleen complicaties te voorkomen, maar ook de belasting van de behandeling zo veel mogelijk te beperken en rekening te houden met de voorkeuren en wensen van patiënten.<sup>50</sup>

Intensivering van de behandeling leidt niet tot een slechter functioneren van patiënten, maar over het algemeen juist tot iets meer tevredenheid over de verleende zorg.<sup>51</sup>

Overigens willen lang niet alle patiënten per se alle streefwaarden voor glucose, bloeddruk en lipi-

**Tabel 2** Doelstellingen diabeteseducatie\*

*De patiënt heeft inzicht in het belang van*

- De streefwaarden voor de glykemische parameters, lipiden en bloeddruk.
- Een gezonde leefstijl.
- Het (zelf) formuleren van haalbare doelen met betrekking tot gewicht, rookgedrag, lichaamsbeweging en medicatietrouw.
- Dagelijkse inspectie van de voeten en het dragen van passend schoeisel en sokken zonder dikke naden bij een matig of hoog risico op een ulcus.
- Regelmatige controles.
- Herkenning van de signalen van een hyper- en een hypoglykemie en hoe hierop te reageren.
- Adequaat handelen bij ziekte, koorts, braken en reizen.
- (Eventuele) controle en regulatie van de eigen bloedglucosewaarde.

\* Educatie bestaat uit het bijbrengen van kennis, inzichten en vaardigheden.

den halen. En ook ten aanzien van zelfzorg hebben Nederlandse diabetespatiënten onderling sterk verschillende voorkeuren, waarmee huisarts en praktijkondersteuner rekening moeten houden.<sup>52</sup>

Uiteindelijk is de patiënt zelf verantwoordelijk voor het halen van de behandeldoelen die hij belangrijk vindt; de huisarts en praktijkondersteuner trachten de patiënt hierbij zo goed mogelijk te ondersteunen.

Niet-medicamenteuze adviezen

Leefstijlfactoren als overgewicht en te weinig lichaamsbeweging spelen een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van type-2-diabetes. Het nastreven van een betere leefstijl is dan ook de basis van de behandeling en blijft belangrijk gedurende het hele ziektebeloop.

Centrale thema's zijn:

- *Stoppen met roken.*<sup>53</sup> Roken is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten én een risicofactor voor het ontstaan van diabetes mellitus type 2.
- *Voldoende bewegen.* De huisarts stimuleert de patiënt voldoende (een half uur per dag en bij overgewicht een uur per dag) te bewegen en te werken aan conditieverbetering. Het streven is om minstens 2,5 uur per week matig-intensief te bewegen. Ook zonder gewichtsverlies heeft dit een gunstig effect op de glykemische instelling en op (sterfte aan) hart- en vaatziekten.<sup>54</sup> Een kleine toename van lichamelijke activiteit is al gunstig. De huisarts adviseert een lichamenlijk actieve levensstijl die aansluit op de mogelijkheden, motivatie en dagelijkse routine van de patiënt. Voor de meeste patiënten met overgewicht en voor veel ouderen zal stevig wandelen, fietsen of zwemmen het gemakkelijkst haalbaar zijn.<sup>55</sup>
- De huisarts adviseert patiënten met overgewicht om af te vallen. Bij patiënten met een BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> leidt 5 tot 10% gewichtsverlies tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk; gewichtsverlies van deze omvang is tevens een realistische doelstelling.<sup>56</sup> Bij nieuw ontdekte diabetes kan men met alleen energierestrictie bij 10 tot 20% van de patiënten een adequate glucoseregulering bereiken.<sup>57</sup>
- *Gezonde voeding.* De basis van het dieetadvies bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is een voedingsadvies, gebaseerd op de Richtlijnen Goede Voeding.<sup>58</sup> Dit betekent vooral minder gebruik van verzadigd vet en meer onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten (vooral in groente en fruit), en matiging met alcoholconsumptie tot maximaal 2 eenheden per dag. Gebruik van (extra) omega-3-vetzuren, vitamine D, vitamine

E, zink, vanadium, chroom of kaneel wordt niet aangeraden.<sup>59</sup>

- De huisarts verwijst de patiënt voor advies en begeleiding naar een diëtist. De diëtist werkt samen met de patiënt de doelstellingen verder uit. Aandachtspunten zijn: afvallen door het samenstellen van haalbare calorierestrictie, het inpassen van gezonde voeding in de individuele situatie van patiënt. Bij patiënten die insuline gebruiken is er speciale aandacht nodig voor afstemming insuline, koolhydraat-inname en koolhydraatverbranding (fysieke activiteit). Soms is het zinvol een patiënt naar een psycholoog te sturen om het eetgedrag in gunstige zin te beïnvloeden.

Streefwaarden bloedglucose

Om een goede glykemische instelling te bereiken, bepaalt de huisarts het beleid aan de hand van bij voorkeur nuchtere glucosewaarden. Bepaling van het HbA<sub>1c</sub> heeft vooral zin om te controleren of de beoogde glykemische instelling is behaald of om te beoordelen of een nieuwe stap in het beleid is geïndiceerd, zoals een nieuw oraal geneesmiddel of behandeling met insuline.

Het HbA<sub>1c</sub> geeft informatie over de instelling van de patiënt in de voorafgaande acht tot twaalf weken. Een kortdurende hoge glucosewaarde met een snelle correctie heeft minder impact op het HbA<sub>1c</sub> dan een chronisch verhoogd bloedglucose met minder hoge pieken. Een hoge nuchtere glucosewaarde bij een goed HbA<sub>1c</sub> kan worden beschouwd als een momentane uitschieter of als beginnende ontregeling, maar sommige patiënten hebben consistent een relatief hoge nuchtere glucosewaarde terwijl het HbA<sub>1c</sub> goed is. Ondanks het feit dat bij patiënten die geen insuline gebruiken er doorgaans een redelijke correlatie bestaat tussen het HbA<sub>1c</sub> en de nuchtere glucosewaarde, behoeft een hoge nuchtere glucosewaarde niet altijd direct tot intensivering van de behandeling te leiden. Blijkt bij de volgende nuchtere glucosemeting deze waarde opnieuw te hoog, dan wordt het HbA<sub>1c</sub> bepaald.

Een goede nuchtere glucosewaarde bij een hoog HbA<sub>1c</sub> duidt erop dat de patiënt mogelijk minder goed is gereguleerd dan de nuchtere waarde suggereert.

De streefwaarden voor het bloedglucosegehalte zijn vermeld in tabel 3.

De streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> wordt individueel bepaald en loopt voor verschillende categorieën diabetespatiënten uiteen.<sup>60</sup> De leeftijd van de patiënt, de intensiteit van de diabetesbehandeling en de diabetesduur zijn de belangrijkste factoren die van invloed zijn op de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde.<sup>61</sup> Verder zijn

Tabel 3   Streefwaarden glykemische parameters	
	Veneus plasma
Nuchtere glucose (mmol/l)	4,5-8
Glucose 2 uur postprandiaal (mmol/l)	< 9

de aanwezigheid van comorbiditeit en complicaties en de ernst daarvan van belang, alsook de wens van de patiënt met het oog op de haalbaarheid.

Het algoritme (figuur 1) kan worden gebruikt als hulpmiddel om in samenspraak met de patiënt de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde vast te stellen én om te bepalen wanneer de therapie moet worden aangepast.<sup>62</sup> Bij kwetsbare ouderen en mensen met een verkorte levensverwachting met diabetes mellitus type 2 is het belangrijkste doel van de glykemische regulering het voorkómen van symptomatische hypo- of hyperglykemieën.<sup>63</sup> Er is geen bewijs dat intensieve glykemische behandeling bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus type 2 zinvol is. Bovendien verhoogt dit het risico op hypoglykemieën.

#### Bloedglucoseverlagende middelen

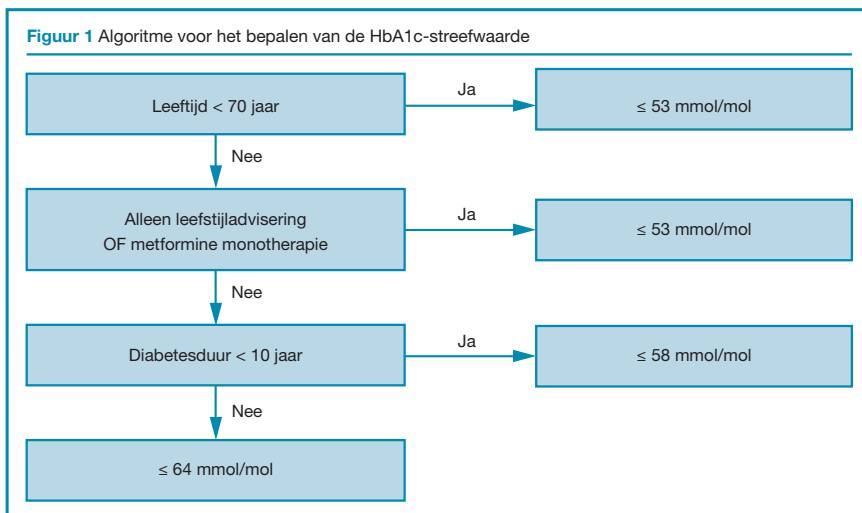
Indien het met voorlichting, educatie, aanpassing van de voeding en stimulering van lichamelijke activiteiten niet lukt de streefwaarden voor de bloedglucosewaarde te bereiken, wordt gestart met orale medicatie die wordt getitreerd op basis van de nuchtere glucosewaarde. Metformine is het middel van eerste keus gevolgd door gliclazide. De derde stap is insulinetherapie (zie *Stappenplan bloedglucoseverlagende middelen*). Indien het vanwege contra-indicaties of bijwerkingen niet mogelijk is dit stappenplan te vol-

gen, kan worden uitgeweken naar de andere middelen uit dit stappenplan. Als bij de diagnosestelling hoge glucosewaarden én hyperglykemische klachten bestaan, dient de patiënt tweemaal per week gezien te worden en zorgvuldig te worden gemonitord (dehydratie, polyurie, respons op ingestelde behandeling). Afhankelijk van de bereikte behandelresultaten moet de medicatie frequent worden opgehoogd en mogelijk moet insulinebehandeling snel worden gestart. Andere typen diabetes (type-1-diabetes, LADA) moeten worden overwogen.

#### Achtergrondinformatie

De beschikbare (groepen) bloedglucoseverlagende middelen (exclusief insulines) zijn *metformine*, *sulfonylureumderivaten*, *repaglinide*, *acarbose*, *dipeptidylpeptidase-4-remmers*, 'glucagon-like' *peptide-1-receptoragonisten* en *pioglitazon*. De kenmerken van deze middelen worden samengevat in tabel 4. Raadpleeg de noten 64-70 voor uitvoerige informatie over deze geneesmiddelen.

Bij patiënten die vanaf de diagnose *metformine* gebruiken is een verlaging van de mortaliteit en van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten aangetoond. Daarom is metformine het orale bloedglucoseverlagende middel van eerste keuze.





Tabel 4		Bloedglucoseverlagende middelen (exclusief insulines) a,b,c,d			
Medicament	Eigenschappen	Effectiviteit	Bijwerkingen	Contra-indicaties	Effecten op morbiditeit en mortaliteit
Metformine <sup>64</sup>	Remt gluconeogenese in de lever en verbetert de insulinegevoeligheid; geeft lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo.	Geen gewichtstoename, geen hypoglykemie, 5% verdraagt het middel niet, 15-20% verdraagt maximale dosering niet vanwege gastro-intestinale bijwerkingen, geen verhoogd risico op melkzuuracidose bij rekening houden met contra-indicaties staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie.	Nier- of leverfunctiestoornis, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand, fors alcoholgebruik, röntgencontrastvloeistof i.v.	Verlaging van mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit bij nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten.
Sulfonylureumderivaten <sup>65</sup>	Bevorderen afgifte van insuline uit de bètacellen waardoor de glucosewaarde daalt en de glucosetoxiciteit vermindert; gliclazide heeft selectieve werking op bètacel.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo.	Gewichtstoename (ca. 2 kg t.o.v. metformine), hypoglykemie.	Ernstige nier- of leverfunctiestoornis, geen dosisreductie voor gliclazide bij gestoorde nierfunctie met eGFR > 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	Vermindering van microvasculaire complicaties; verlaging van mortaliteit is niet aangetoond.
Repaglinide <sup>66</sup>	Stimuleert de afgifte van insuline door de bètacellen; werkingsduur gedurende de maaltijd; kan worden gegeven bij nierfunctiestoornis.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo.	Gewichtstoename, hypoglykemie.	Ernstige leverfunctiestoornis.	Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

<i>Medicament</i>	<i>Eigenschappen</i>	<i>Effectiviteit</i>	<i>Bijwerkingen</i>	<i>Contra-indicaties</i>	<i>Effecten op morbiditeit en mortaliteit</i>
Acarbose <sup>67</sup>	Vertraagt de afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 8-9 mmol/mol t.o.v. placebo.	Geen gewichtstoename, gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie (minder bij titreren).		Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.
Dipeptidyl-peptidase-4-remmers <sup>68</sup>	Remmen afbraak van incretine-hormonen door het enzym DPP-4 waardoor plasmaconcentraties van GLP-1 en GIP stijgen; hierdoor verhoging van insulinesecretie en remming van glucagonafgifte op glucoseafhankelijke wijze.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 7-9 mmol/mol t.o.v. placebo.	Gewichtstoename t.o.v. placebo van circa 0,7 kg.	Leverfunctiestoornis, ernstig hartfalen (vildagliptine, saxagliptine).	Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.
Glucagon- like peptide-1 receptor- agonisten <sup>69</sup>	Stimuleren na injectie insulinesecretie en remmen glucagonafgifte op glucoseafhankelijke basis.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 11 mmol/mol t.o.v. placebo.	Gewichtsafname t.o.v. placebo 0,7-2,5 kg; gewichtsverschil t.o.v. insuline 3,3-6,0 kg, misselijkheid, acute pancreatitis, langetermijnveiligheid onbekend.		Geen direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

Medicament	Eigenschappen	Effectiviteit	Bijwerkingen	Contra-indicaties	Effecten op morbiditeit en mortaliteit
Pioglitazon <sup>70</sup>	Verbeterd de insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor peroxisomalproliferator-activerende gamma (PPAR-gamma); verlaagt triglyceriden- en vetzuurplasmawaarden.	HbA <sub>1c</sub> -verlaging van 9-11 mmol/mol t.o.v. placebo.	Gewichtstoename, oedeem, verhoogd risico op hartfalen, verhoogd fractuurrisico, verhoogd risico op blaaskanker.	(Verhoogd risico op) hartfalen, (vermoeden van) leveraandoeningen.	Geen eenduidig bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

a Raadpleeg de noten.<sup>64-70</sup>

b In deze tabel zijn de Sodium-glucose co-transporter-2- (SGLT-2-)remmers niet vermeld. Deze middelen worden vooralsnog niet aanbevolen.<sup>71</sup>

c Duotherapie is circa 11 mmol/mol effectiever in verlaging van het HbA<sub>1c</sub> dan monotherapie.<sup>72</sup>

d Zie noot 73 voor informatie over zoekstrategie literatuur en evaluatie.<sup>73</sup>

Van *sulfonylureumderivaten* is aangetoond dat ze het optreden van microvasculaire complicaties verminderen. *Gliclazide* is geassocieerd met een lager risico op cardiovasculaire mortaliteit en sterfte door alle oorzaken dan de overige sulfonylureumderivaten. Voorts is voor gliclazide geen dosisaanpassing nodig bij verslechterende nierfunctie en is het risico op hypoglykemieën laag. Daarom heeft gliclazide als tweede stap in de behandeling de voorkeur. Bij patiënten die reeds een ander sulfonylureumderivaat gebruiken en een goede glykemische regulering hebben wordt dit sulfonylureumderivaat gecontinueerd.

Van de overige middelen ontbreekt direct bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

Stappenplan bloedglucoseverlagende middelen

De medicamenteuze behandeling is samengevat in *tabel 5*.

- Start bij de orale bloedglucoseverlagende middelen met een lage dosering (*tabel 6*).
- Verhoog de dosering elke twee tot vier weken.
- Ga over naar de volgende stap als ophoging van de dosis door bijwerkingen of door het bereiken van de maximale dagdosis niet meer mogelijk is én de glykemische instelling vastgesteld met het HbA<sub>1c</sub> onvoldoende is.

Indien één van bovenstaande middelen (metformine, sulfonylureumderivaat, insuline) op bezwaren (bijwerkingen, contra-indicaties) stuit, dan die-

Tabel 5	Stappenplan bloedglucoseverlagende middelen
Stap 1	Start met metformine.
Stap 2	Voeg een sulfonylureumderivaat aan metformine toe.*
Stap 3	Voeg NPH-insuline eenmaal daags toe aan orale bloedglucoseverlagende middelen.†

\* Van de sulfonylureumderivaten gaat de voorkeur uit naar gliclazide.

† Bij nachtelijke hypoglykemieën kan worden overgestapt op een langwerkend analoog. Zie *Behandeling met insuline*.

nen eerst de andere twee genoemde middelen uit het stappenplan te worden ingezet. Blijven er daarna desondanks dwingende redenen bestaan om één van de overige middelen voor te schrijven, dan kunnen bij het maken van de keuze de gegevens in tabel 4 worden gebruikt.

Bij het maken van een keuze zijn de volgende factoren van belang: de mate van HbA<sub>1c</sub>-daling, het risico op hypoglykemieën, eventuele gewichtstoename, veiligheid op langere termijn en het kostenaspect. Het schema *Beknopte weergave kenmerken overige middelen* kan hierbij als hulpmiddel dienen (*kader 1*).

#### Behandeling met insuline

Insuline is de meest effectieve manier om de glucosespiegel te verlagen. In tegenstelling tot andere bloedglucoseverlagende middelen bestaat er geen maximale dosering waarboven geen effect meer bestaat. Toch kent iedere behandelaar patiënten met type-2-diabetes die ondanks hoge doseringen insuline geen goede diabetesregulering bereiken. Het is nauwelijks te voorspellen hoeveel het HbA<sub>1c</sub> zal dalen bij intensivering van de insulinebehandeling. Dit betekent niet dat de insulinedosering

Kader 1	Beknopte weergave kenmerken overige middelen				
	HbA <sub>1c</sub> -daling t.o.v. placebo	Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijn-veiligheid	Kosten
Repaglinide	11 mmol/mol	Gering	Duidelijke toename	Goed	Goedkoop
Acarbose	8-9 mmol/mol	Geen	Geen	Goed	Goedkoop
DPP-4-remmers	7-9 mmol/mol	Geen	Geringe toename	Onbekend	Duur
GLP-1-analogen	11 mmol/mol	Geen	Afname	Onbekend	Duur
Pioglitazon	9-11 mmol/mol	Geen	Duidelijke toename	Slecht	Goedkoop

Tabel 6	Doseringen van de orale bloedglucoseverlagende middelen uit het stappenplan		
Stofnaam	Preparaat	Min./max. dagdosering	Doserings- en gebruiksadvies
Metformine	Tablet 500/850/1000 mg	500-3000 mg	1-3 dd tijdens of na maaltijd
Gliclazide (SU-derivaat)	Tablet (mga) 80 mg Tablet (mga)* 30 mg	80-240 mg 30-120 mg	Tablet 80 mg: 1-3 dd bij maaltijd Tablet 30 mg: 1 dd bij ontbijt
Glimepiride (SU-derivaat)	Tablet 1/2/3/4/6 mg	1-6 mg	1 dd kort voor of tijdens ontbijt
Tolbutamide (SU-derivaat)	Tablet 500/1000 mg	500-2000 mg	1-2 dd kort voor of tijdens ontbijt en avondeten

\* 1 tablet 80 mg gliclazide mga (kortwerkend) komt overeen met 1 tablet 30 mg gliclazide mga (langwerkend)

steeds moet worden opgehoogd zolang de  $HbA_{1c}$ -streefwaarde nog niet is bereikt. In dat geval moet dikwijls een ander insulinerégime worden gevolgd. Insulinetherapie gaat doorgaans gepaard met een gewichtstoename van circa twee tot vier kg, afhankelijk van de insulinedosering. Met het intensiveren van de insulinetherapie (van eenmaal daags naar vier maal daags) neemt de kans op hypoglykemieën toe. Uit bovenstaande wordt duidelijk dat zowel de start als intensivering van de insulinebehandeling zorgvuldig afgewogen moeten worden.

Behandeling met insuline is geïndiceerd als met educatie en een maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van combinatietherapie van metformine en een sulfonylureumderivaat de individuele streefwaarden voor de glykemische instelling niet worden gehaald, zie tabel 3 en figuur 1.<sup>74,75</sup> Soms kan tijdelijk gebruik van insuline noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van corticosteroiden of tijdens een koortsende ziekte.

#### *Insulinetherapie: randvoorwaarden en taken*

Insulinetherapie kan in de eerste lijn verantwoord worden toegepast, mits de hulpverleners specifiek deskundig zijn en goede afspraken maken over taakverdeling en samenwerking. Hierbij moet de continuïteit en 24-uurs bereikbaarheid van zorgverleners gegarandeerd zijn.

- *Huisarts*: stelt indicatie, delegeert en superviseert, past insulinedosering aan, doet periodieke controles, is eindverantwoordelijk.
- *Diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner*: geeft educatie (leefstijladviezen, hypo- en hyperglykemie), instructie zelfmeting bloedglucose (maken en documenteren vierpuntsdagcurven), gebruik insulinepen en zelfaanpassing insulinedosering (mits de patiënt daartoe in staat is), past insulinedosering aan (protocol), doet periodieke controles.
- *Diëtist*: geeft voedings- en leefstijlvoorlichting passend bij insulinegebruik.
- *Internist (of kaderhuisarts)*: is beschikbaar voor (telefonische) consultatie en verwijzing, verwijst terug zodra een zo goed mogelijk behandelingsresultaat is bereikt en de huisarts de ingestelde behandeling en controles kan voortzetten, of volgens tevoren gemaakte ketenzorgafspraken (zie *Consultatie en verwijzing*).

Voor de toepassing van intensieve insulinetherapie in combinatie met zelfregulatie dient een behandelteam aanwezig te zijn dat, naast de hierin geschoolde huisarts, bestaat uit een eveneens hierin geschoolde diabetesverpleegkundige of POH en een diëtist. Binnen dit team zijn een behandelpro-

ocol, samenwerkingsafspraken en regelmatig overleg noodzakelijk (zie de LTA Diabetes mellitus type 2).

In de aanloopfase naar insulinegebruik neemt educatie van de patiënt opnieuw een belangrijke plaats in.<sup>76</sup> Belangrijke aandachtspunten zijn: voeding, lichaamsbeweging, gewichtsreductie, therapietrouw, leren meten van de bloedglucosewaarde (zelfcontrole), maken van glucosedagcurven, spuitinstructie en zo nodig het bespreken van belemmeringen om met insuline te starten.<sup>77</sup> De huisarts wijst de patiënt daarnaast op het belang van jaarlijkse controle van de bloedglucosemeters en regelmatige instructie over het gebruik ervan.

Bij (mogelijk) langdurig bestaande sterk verhoogde bloedglucosewaarden ( $HbA_{1c} > 85$  mmol/mol) moet de huisarts vóór eventuele instelling op insuline op de hoogte zijn van reeds aanwezige retinopathie en deze zo nodig laten behandelen.

#### *Starten met insuline*

Insuline kan één- of meermaal daags worden toegediend, al of niet in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen. Aanbevolen wordt te starten met het schema eenmaal daags NPH-insuline toegevoegd aan orale bloedglucoseverlagende middelen.<sup>78</sup>

#### *Eenmaal daags insuline toevoegen aan orale bloedglucoseverlagende middelen*

Voeg een avonddosering middellangwerkende NPH-insuline toe. Bij ongeveer driekwart van de patiënten lukt het om een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met een eenmaal daags insulinerégime. De instelling op eenmaal daags insuline gebeurt met behulp van de nuchtere glucoseconcentratie; dagcurven zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het  $HbA_{1c}$ . Als een goede en/of stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaalt de huisarts ter controle hiervan twee maanden later het  $HbA_{1c}$ . Daarna bepaalt hij, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de drie maanden de nuchtere glucosewaarde en om de drie of zes maanden het  $HbA_{1c}$ . Het eenmaal daags schema is eenvoudig toe te passen en leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën.

Handel als volgt:

- continueer metformine en eventueel het sulfonylureumderivaat;
- start met 10 E NPH-insuline tussen het avondeten en bedtijd;
- bepaal dagelijks de nuchtere glucose en pas bij

een (herhaald) verhoogde nuchtere bloedglucosewaarde de insulinedosering aan tot een waarde van 4,5 tot 8 mmol/l is bereikt.

Wijzig de dosering elke 2 tot 3 dagen op basis van het volgende schema:

- nuchtere bloedglucose > 10 mmol/l: verhoog met 4 E;
- nuchtere bloedglucose 8 tot 10 mmol/l: verhoog met 2 tot 4 E;
- nuchtere bloedglucose 4,5 tot 8 mmol/l: continueer dezelfde dosering;
- nuchtere bloedglucose < 4,5 mmol/l of nachtelijke hypoglykemieën: verlaag met 2 tot 4 E.

#### Aandachtspunten

Er is geen vaste bovengrens van het aantal eenheden insuline dat kan worden toegediend. Vanaf 40 E kan worden overwogen de dosering te splitsen en op 2 plaatsen te injecteren.

Handel als volgt bij *hypoglykemieën* (bij voorkeur gedocumenteerd):

- Probeer de oorzaak te achterhalen (gewijzigd inspannings- of eetpatroon; soms: te diep spuiten, lipodystrofie bij de injectieplaatsen, doseringsfouten, overmatig alcoholgebruik) en corrigeer deze om herhaling te voorkómen.
- Verlaag bij gecombineerd gebruik van insuline met een sulfonylureumderivaat allereerst de dosering van dit sulfonylureumderivaat. Zo nodig wordt de insulinedosering aangepast. Bij nachtelijke hypoglykemieën geldt als vuistregel dat de bloedglucose voor de nacht niet lager mag zijn dan 8 mmol/l.
- Overweeg bij onvoldoende effect van deze maatregelen bij personen die frequent ernstige nachtelijke hypoglykemieën hebben, een langwerkend insulineanaloog (insuline glargine, insuline detemir).<sup>79,80</sup>

Als de glykemische instelling onvoldoende blijft, kan men overschakelen op een tweemaal daags schema mix-insuline of een schema met snel/kortwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met middellangwerkende insuline voor de nacht.

De keuze voor een tweemaal daags schema met mix-insuline of een basaal-bolusregime bij het falen van een eenmaal daags regime heeft vooral te maken met de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelftoediening van insuline en de motivatie van de patiënt. Omdat de mix-insulines een combinatie bevatten van kort- en langwerkende insuline is het regime minder flexibel dan een basaal-bolusregime. Maar voor diabetespatiënten met een regelma-

tig eetpatroon die gebaat zijn met een simpeler schema dan een basaal-bolusregime kan het een goede oplossing vormen. Op lokaal niveau kan men hier verder invulling aan geven. Indien wordt overgeschakeld op tweemaal daags mix-insuline of basaal-bolusregime, is een – soms aanzienlijke – gewichtstoename te verwachten. De huisarts of praktijkondersteuner moet de patiënt hierop voorbereiden om demotivatie te voorkómen.

#### Tweemaal daags mix-insuline

Handel als volgt:

- continueer metformine en eventueel sulfonylureumderivaat;
- neem 80% van de totale dagdosis insuline tijdens het eenmaal daagse regime en verdeel deze hoeveelheid in twee delen: geef tweederde van het aantal E vóór het ontbijt en eenderde van het aantal E vóór het avondeten;
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose 4,5 tot 8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l.

#### Basaal-bolusregime

Voor dit schema is ruime ervaring met insulinerapie nodig.

Indien met de bovenbeschreven insulineschema's geen goede glucoseregulatie wordt verkregen en indien er hoge postprandiale glucosewaarden blijven bestaan, wordt een basaal-bolusregime geïnitieerd. Snelwerkend maaltijdinsuline is bedoeld om de postprandiale glucosepieken af te vlakken. Het is niet altijd nodig om bij alle hoofdmaaltijden insuline te geven. Een basaal-bolusregime kan betekenen dat naast het (middel)langwerkende insuline voor de nacht (= basaal) bij één, twee of drie hoofdmaaltijden (= bolus) een snelwerkend insuline wordt gegeven. Een geleidelijke aanpak is om eerst alleen een snelwerkend insuline te gebruiken voor de hoogst gemeten piek na de meest koolhydraatrijke maaltijd, meestal de avondmaaltijd.

Handel als volgt:

- neem 80% van de totale dagdosis insuline en verdeel deze hoeveelheid in 3 maal 20% kort/snelwerkende insuline vóór de maaltijden en 1 maal 40% (middel)langwerkende insuline voor de nacht (bij omzetting naar viermaal daags basaal-bolusregime);
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose 4,5 tot 8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l.

### Stabiele fase

Als de patiënt de streefwaarden heeft bereikt, kan met minder frequente (zelf)controles worden volstaan. Vaste schema's zijn daarvoor niet te geven, de frequentie zal afhangen van de fysieke activiteit van de patiënt en het aantal ervaren hypoglykemieën. Ook werkgerelateerde factoren (bijvoorbeeld ploegdienst) kunnen hierop van invloed zijn. Ten minste eenmaal per maand wordt een glucosedag-curve gemaakt. Het HbA<sub>1c</sub> wordt om de drie of zes maanden bepaald. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is mogelijk consultatie van of verwijzing naar een internist geïndiceerd (zie *Consultatie en verwijzing*).

Behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten en (beginnende) chronische nierschade

De behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten bij patiënten met diabetes mellitus type 2 sluit aan bij de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement, waarin ook de onderbouwing van het beleid staat (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement).

### Bloeddrukverlaging

De indicatie voor een antihypertensivum wordt gesteld volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. In aanvulling daarop worden voor patiënten met diabetes mellitus type 2 de volgende aanbevelingen gedaan:

- Bij type-2-diabetespatiënten met hypertensie én micro- of macroalbuminurie wordt gestart met een ACE-remmer of angiotensinereceptorblokkerder (ARB) vanwege het nierbeschermende effect.<sup>81</sup> Deze middelen hebben een gunstig effect op zowel de bloeddruk als het nierfunctieverlies en de progressie naar nierschade. De voorkeur gaat uit naar een ACE-remmer. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ARB's wordt afgeraden.<sup>82</sup>
- Voordat de patiënt met een ACE-remmer of ARB begint, controleert de huisarts het serumcreatinine en het kalium. Door deze middelen kan de nierfunctie bij mensen bij wie die functie al verminderd is, snel verslechteren. Eén week na de start van de behandeling moet de nierfunctie opnieuw worden gecontroleerd (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement).
- Type-2-diabetespatiënten zonder hypertensie maar met micro- of macroalbuminurie en met een levensverwachting van minimaal tien jaar, worden eveneens behandeld met een ACE-remmer.<sup>83</sup> Hierbij wordt gestreefd naar een dose-

ring die de albuminurie zoveel mogelijk onderdrukt (de effectmaat is de albumine/creatinineratio, niet de bloeddruk). Indien bijwerkingen passend bij hypotensie optreden, wordt gezocht naar de maximale dosering die verdragen wordt.

### Lipidenverlaging

- De indicatie voor een statine en controle van de lipiden worden gesteld en uitgevoerd volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement.

### Overig

- Voor diabetespatiënten zonder hart- en vaatziekten is er onvoldoende bewijs voor een standaardbehandeling met acetylsalicylzuur. Diabetespatiënten met een cardiovasculaire aandoening die niet op grond van comorbiditeit (zoals atriumfibrilleren) of structurele hartafwijkingen in aanmerking komen voor antistolling (cumarinederivaat) krijgen eenmaal daags 80 mg acetylsalicylzuur voorgeschreven.
- Er bestaan op dit moment te weinig bewijzen om een goed advies te geven aangaande de noodzaak voor het controleren van de vitamine-B<sub>12</sub>-spiegel bij metforminegebruik, noch voldoende bewijzen betreffende de medicamenteuze aanpak van een bij metforminegebruik vastgesteld vitamine-B<sub>12</sub>-tekort bij een verder normaal Hb en normale MCV.<sup>84</sup>

*Aanvullend beleid gericht op voorkomen en behandelen van chronische nierschade en voetproblemen*

### Chronische nierschade

De belangrijkste interventie ter voorkoming van zowel een (verdere) afname van de nierfunctie als een toename van de nierschade is een goede regulatie van de bloeddruk. Ook is een gunstige invloed te verwachten van stoppen met roken en gewichtsreductie zowel wat betreft preventie als vertraging van achteruitgang van de nierfunctie.<sup>85</sup> Daarnaast vermindert intensieve glykemische controle het risico op micro- en macroalbuminurie significant vergeleken met conventionele behandeling.<sup>86</sup>

### Voetproblemen

Patiënten met een matig of hoog risico op een diabetisch voetulcus krijgen het advies dagelijks hun voeten te (laten) inspecteren en goed passend schoeisel en sokken zonder dikke naden te dragen. Bij een ulcus moeten zij direct contact opnemen met de huisarts.

Bij patiënten met drukplekken en overmatige eeltvorming gaat de huisarts na of het schoeisel het belangrijkste probleem is. In dat geval geeft de huisarts het advies goed passend schoeisel te kopen; eventueel verwijst hij naar een podotherapeut. Bij standsafwijkingen of een abnormaal brede voet verwijst de huisarts naar een podotherapeut, een revalidatiearts of een orthopedisch chirurg met expertise op het terrein van voetproblemen bij diabetespatiënten.

Bij alle diabetespatiënten moeten minstens eenmaal per jaar de voeten worden onderzocht door een daartoe geschoolde zorgverlener. Voor de follow-up wordt gebruik gemaakt van de gemodificeerde Simm's classificatie. Dit is een risicostratificatie en geen diagnostische classificatie. Het bepalen van de Simm's classificatie is dan ook uit te voeren door elke (voet)professional die competent en bekwaam is in het uitvoeren van onderzoek naar risicofactoren voor de diabetische voet. Bij een Simm's 0 classificatie volstaat de huisarts met het geven van voorlichting en educatie over voetzorg en goede schoenen. Bij een Simm's 1 classificatie kan, als daar aanleiding toe is, de patiënt verwezen worden naar een pedicure met diabetesaantekening. Bij een Simm's classificatie 2 of 3 is de podotherapeut de hoofdbehandelaar van de risicofactoren op een ulcus en kan de pedicure met diabetesaantekening ingezet worden voor de voetzorg.

Uitsluitend een niet-plantair gelegen, oppervlakkig, neuropathisch ulcus zonder tekenen van perifeer vaatlijden, dat met eenvoudige maatregelen en schoeiselaanpassing volledig drukvrij gelegd kan worden, kan door de huisarts worden behandeld, bij voorkeur in samenwerking met een podotherapeut. Is bij dit oppervlakkige ulcus een beperkte cellulitis aanwezig zonder systemische tekenen van infectie, dan schrijft de huisarts een oraal antibioticum voor.<sup>87</sup> Tijdens de behandeling moet de patiënt het lopen beperken. Ook moet de bloedglucoseregulatie worden geoptimaliseerd. Als bij herbeoordeling na 48 uur de tekenen van infectie niet zijn afgenomen, verwijst de huisarts de patiënt direct naar de ter zake kundige specialist, bij voorkeur naar een 'voetenteam' (zie *Consultatie en verwijzing*). Is het ulcus niet geïnfecteerd, dan oordeelt de huisarts dit om de paar dagen. Is er binnen 2 weken met dit beleid geen genezing of genezings-tendens of verslechtert het ulcus in deze periode, dan verwijst de huisarts de patiënt alsnog. Bij alle overige ulcera moet de patiënt direct worden verwezen.

Bij pijn door neuropathie zorgt de huisarts voor pijnbestrijding (zie de FTR-Pijnbestrijding, die in 2014 wordt vervangen door de NHG-Standaard Pijn, waarin tevens aanbevelingen zullen worden

gedaan ten aanzien van de diagnostiek van neuropathische pijn).

#### Bariatrische chirurgie

Een type-2-diabetespatiënt kan in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie indien de BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  is én de gangbare niet-chirurgische behandelingen niet hebben geresulteerd in blijvend gewichtsverlies of -behoud. Bariatrische chirurgie leidt tot een aanzienlijk gewichtsverlies, verbetering van cardiovasculaire risicofactoren en vermindering van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie de NHG-Standaard Obesitas). Bariatrische chirurgie leidt tot verbetering van de glykemische regulatie waarbij de gewichtsafname niet de enige determinant lijkt. Verbetering van de insulinerespons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na dieettherapie. Na bariatrische chirurgie herstelt de glucosespiegel vaak tot normale waarden.<sup>88</sup> De voordelen moeten echter worden afgewogen tegen de kans op postoperatieve complicaties en mortaliteit.<sup>89</sup> Er zijn verschillende operatieve behandelingen, elk met specifieke voor- en nadelen.<sup>90</sup> De patiënt dient te worden verwezen naar een ziekenhuis dat ruime ervaring heeft met bariatrische chirurgie. De patiënt wordt gescreend door een multidisciplinair team (internist, chirurg, anesthesist, psycholoog, diëtist, fysiotherapeut). Hij moet voldoende gezond zijn om anesthesie en chirurgie te ondergaan en moet de noodzaak van langdurige follow-up begrijpen en bereid zijn hieraan mee te werken. Ook moet de patiënt beseffen dat hij na bariatrische chirurgie levenslang een streng dieet en voedingssupplementen moet gebruiken. Verwijdering van overtollige buikhuid kan naderhand nodig zijn.

#### Controles

Nadat de diagnose diabetes mellitus type 2 is gesteld en aanvullende diagnostiek heeft plaatsgevonden wordt de patiënt periodiek gecontroleerd. Bij de controles besteden de huisarts en/of de praktijkondersteuner aandacht aan eventuele klachten, de glucoseregulering, het actuele cardiovasculaire risicoprofiel en het vroegtijdig onderkennen van complicaties. Bij een patiënt zonder klachten en met een goede glykemische regulering is een driemaandelijke controlefrequentie voldoende.

#### Driemaandelijke controles

De driemaandelijke controles kunnen zelfstandig door de praktijkondersteuner worden verricht. Op indicatie wordt de patiënt gecontroleerd door de



huisarts en de praktijkondersteuner gezamenlijk. Bij patiënten die zowel een goed(e) of acceptabel(e) nuchtere bloedglucosewaarde/HbA<sub>1c</sub>, lipidenpectrum als bloeddruk hebben kan in principe worden volstaan met een 6-maandelijke controle.<sup>91</sup> De praktijkondersteuner informeert naar het welbevinden, het optreden van verschijnselen die wijzen op hyper- of hypoglykemie en problemen met de compliance wat betreft het voedings- en bewegingsadvies en de medicatie, en hij bepaalt het lichaamsgewicht.

De nuchtere bloedglucosewaarde wordt bepaald. Wanneer bepaling van de nuchtere glucose lastig is in te passen in de controles van een individuele patiënt, kan ervoor worden gekozen de postprandiale waarde, bijvoorbeeld 2 uur na de lunch, als parameter voor de behandeling te nemen. Dit beleid moet dan bij de betreffende patiënt wel worden gecontinueerd.

Bij patiënten die met meermaal daags insuline worden behandeld, is in plaats van de nuchtere waarde de 4-puntsglucosecurve maatgevend voor eventuele aanpassing van de insulinedosering; daarnaast wordt 3- of 6-maandelijks het HbA<sub>1c</sub> bepaald. De streefwaarden voor de glucoseregulatie zijn vermeld in *tabel 3* en *figuur 1*.

De bloeddruk wordt gecontroleerd (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement).

Bij Simm's classificatie 2 of 3 is minstens 3-maandelijke controle van de voet door huisarts, praktijkondersteuner of podotherapeut geïndiceerd in verband met het hoge risico op een (nieuw) ulcus.

#### *Jaarlijkse controles*

(Ten minste) eenmaal per jaar ziet de huisarts de diabetespatiënt zelf. Er vindt dan een herevaluatie plaats van de individuele streefwaarden. De huisarts informeert naar het algemeen welbevinden, eventuele visusproblemen, angina pectoris, claudicatio intermittens, tekenen van hartfalen, alsmede sensibiliteitsverlies, pijn of tintelingen in de benen en eventuele tekenen van autonome neuropathie, zoals maagontledigingsproblemen of diarree. De huisarts vraagt expliciet naar eventuele seksuele problemen (erectieproblemen, libidoverlies, verminderde lubricatie) en bespreekt met de patiënt dat er soms behandelingsmogelijkheden zijn, bijvoorbeeld het weglaten van de gebruikte bètablokker, ACE-remmer of simvastatine. De huisarts gaat na of er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een depressie (zie de NHG-Standaard Depressie). De huisarts is alert op cognitieve problemen die mogelijk van invloed zijn op het medicatiegebruik. Verder stelt de huisarts aspecten van de leefstijl aan de orde, zoals roken, lichaamsbeweging en alcoholgebruik.

Ook als de patiënt geen klachten heeft, verricht de huisarts bij de jaarlijkse controle lichamelijk onderzoek gericht op het ontdekken van chronische complicaties. Het onderzoek bestaat uit bepaling van het lichaamsgewicht, meting van de bloeddruk en beoordeling van de conditie van de voeten en bij insulinegebruikers inspectie van de spuitplaatsen. Verder inspecteert de huisarts de mond (waarbij gelet wordt op tekenen van parodontitis). Hij adviseert tweemaal per jaar bezoek aan de tandarts en/of mondhygiënist.<sup>92</sup>

Bij de jaarlijkse controle wordt uitvoeriger laboratoriumonderzoek verricht: nuchtere glucose, HbA<sub>1c</sub>, serumcreatinine, eGFR en serumkalium.

Bij alle patiënten wordt jaarlijks de albumine/creatinine-ratio of de albumineconcentratie in de urine bepaald.

Na de eerste controle wordt de funduscontrole tweejaarlijks herhaald.<sup>93</sup> Als er geringe tekenen van retinopathie zijn (enkele aneurysmata) is jaarlijkse funduscontrole aangewezen. Indien substantiële diabetische retinopathie aanwezig is, wordt de patiënt voor diagnostiek verwezen naar de oogarts. De oogarts bepaalt daarna de controlefrequentie; de huisarts bewaakt of de controles daadwerkelijk plaatsvinden.

#### Beleid bij intercurrente ziekten

Aandoeningen die gepaard gaan met koorts, braken of diarree interfereren met het glucosemetabolisme en kunnen vooral bij patiënten die insuline gebruiken een hypo- of hyperglykemie veroorzaken en bestaande nierfunctievermindering verergeren, met potentieel ernstige gevolgen. Ter preventie van dehydratie wordt extra vochtinname in de vorm van bouillon aanbevolen en tijdelijke aanpassing van de bloedglucoseverlagende behandeling op geleide van de bloedglucosewaarden. Het insulinegebruik mag niet worden gestaakt, ook niet als minder voedsel wordt ingenomen. Wel moet worden bezien of en zo ja, op welke wijze de insulinedosering moet worden aangepast. De huisarts moet de bloedglucosewaarden en de vochtinname van een diabetespatiënt met koorts, braken of diarree zorgvuldig bewaken.<sup>94</sup> Bij dreigende dehydratie wordt metformine gestaakt. Frequentie (zelf)controle van de bloedglucose is noodzakelijk. Bij patiënten die behandeld worden met insuline en bij wie dehydratie dreigt, kan het volgende schema worden gehanteerd: geef bij een bloedglucose > 15 mmol/l 4 E kortwerkende insuline, geef bij een bloedglucose > 20 mmol/l 6 E kortwerkende insuline en controleer elke 2 uur of de bloedglucose tot onder de 15 mmol/l is gedaald. Bij dreigende dehydratie en bestaande chronische nierschade dienen

diuretica te worden gestaakt en moet worden bezien of antihypertensiva, en in het bijzonder ACE-remmers of ARB's (tijdelijk) moeten worden gestopt of in dosering verlaagd.

#### Beleid bij hypo- en hyperglykemie

Men spreekt van *hypoglykemie* bij een bloedglucosewaarde < 3,5 mmol/l, met de daarbij passende klachten/verschijnselen. Zo mogelijk wordt een hypoglykemie behandeld door de patiënt een koolhydraatrijke drank met 16 tot 20 g suiker te laten drinken. Als de patiënt dat door een verlaagd bewustzijn niet kan, injecteert de huisarts 20 tot 40 ml van een 50%-glucoseoplossing intraveneus of, indien dit bijvoorbeeld door onrust van de patiënt moeilijkheden oplevert, 1 mg glucagon subcutaan of intramusculair. Nadat de patiënt weer tot bewustzijn komt (binnen 2 tot 3 minuten na glucosetoediening, binnen 15 minuten na glucagoninjectie) wordt alsnog koolhydraatrijke voeding gegeven (zie de NHG-Praktijkwijzer Diabetes mellitus type 2).

Ter preventie van een recidief gaat de huisarts na wat de oorzaak was van de hypoglykemie. Vooral bij langwerkende sulfonylureumderivaten en insuline met een verlengde werking is de huisarts erop bedacht dat de hypoglykemie binnen enkele uren kan recidiveren. Indien adequate controle hierop niet mogelijk is, kan klinische observatie nodig zijn. Met name bij ouderen kunnen hypoglykemieën gevaarlijk zijn.<sup>95</sup> Bij moslims komen tijdens ramadan zowel ernstige hypo- als hyperglykemieën vaker voor dan daarbuiten.<sup>96</sup>

Patiënten met *ernstige hyperglykemie* die gepaard gaat met sufheid of coma, snelle en/of diepe ademhaling, dehydratie of braken, worden in het ziekenhuis opgenomen.

Op de door de Stichting Langerhans onderhouden website worden adviezen gegeven over de behandeling van hypo- en hyperglykemische ontregelingen: [www.diabetessprekkuur.nl](http://www.diabetessprekkuur.nl).

#### Consultatie en verwijzing

In verschillende situaties is consultatie van of verwijzing naar een andere hulpverlener wenselijk. Hieronder noemen we de meestvoorkomende indicaties met het type hulpverlener dat het meest in aanmerking komt.

- Voor uitgebreid voedingsadvies na diagnose en voor overschakeling op insuline: *diëtist*.
- Voor periodieke controle oogfundus: bij voorkeur *digitalefundusfotografie* (beoordeling door een daartoe opgeleide grader of oogarts); bij afwijkingen naar de *oogarts*:<sup>97</sup>
  - binnen drie tot zes maanden bij harde exsuda-

ten buiten één papildiameter van de fovea, bij snelle sterke verbetering van de metabole controle en bij nierproblematiek;

- binnen een maand bij proliferatieve retinopathie, bij macula-oedeem of harde exsudaten binnen één papildiameter van de fovea en bij onverklaarbare visusdaling of onverklaarbare bevindingen;
- binnen een week bij vaatnieuwvormingen, preretinale of glasvochtbloeding en bij rubeosis iridis.
- Bij (verdenking op) een mononeuropathie (van met name de hersenzenuwen): *neuroloog*.
- Voor het aanleren van zelfcontroles of bij overzetting op insuline: *diabetesverpleegkundige* of ter zake kundige *praktijkondersteuner*.
- Voor instelling op insuline bij afwezigheid van randvoorwaarden of voldoende deskundigheid van de huisarts: *internist*.
- Bij onvoldoende correctie van postprandiale waarden bij gebruik van insuline, bevestigd door een te hoog HbA<sub>1c</sub>: *internist*.
- Bij voetproblemen:
  - Simm's 1: eventuele verwijzing naar *pedicure met diabetische voet aantekening* voor huid- en nagelzorg;
  - Simm's 2 en 3: verwijzing naar *podotherapeut*;
  - ulcus: plantair of diep gelegen, of bij tekenen van perifeer vaatlijden of infectie of ischemie met spoed verwezen naar voetenteam. Indien in het ziekenhuis geen *voetenteam* aanwezig is, wordt de patiënt verwezen naar een in de diabetische voet geïnteresseerde *internist*, (*vaatchirurg*, *orthooped* of *dermatoloog*);
  - bij overige ulcera die onder behandeling van de huisarts (met frequente herbeoordeling) niet binnen 2 weken genezen: verwijzing naar een *voetenteam*.
- Consultatie van een *nefroloog* is wenselijk bij:
  - Patiënten < 65 jaar en een eGFR van 45 tot 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en patiënten > 65 jaar en een eGFR van 30 tot 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- Verwijzing naar een *nefroloog* is aangewezen bij:
  - patiënten met macroalbuminurie (proteïnurie) ongeacht de hoogte van de eGFR;
  - patiënten < 65 jaar en een eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;
  - patiënten > 65 jaar en een eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
  - vermoeden van een onderliggende nierziekte.<sup>98</sup>
- Vrouwen met diabetes mellitus type 2 en zwangerschapswens of reeds aanwezige zwangerschap: *internist*.
- Indien de verdenking bestaat op MODY of LADA kan in overleg met een *internist* aanvullende diagnostiek (antistoffen, genetica) worden verricht.

- Bij klachten van gebit of mond naar tandarts en/of mondhygiënist.

#### Praktijkvoeringsaspecten

In een groot deel van de huisartsenpraktijken wordt de zorg voor type-2-diabetespatiënten geleverd binnen de kaders van een zorggroep.<sup>99</sup> In een zorggroep worden praktijkoverstijgende taken georganiseerd. Het lokaal aanpassen van de in deze NHG-Standaard genoemde aanbevelingen leidt waarschijnlijk niet tot verbetering van de zorg.<sup>100</sup> De NDF Zorgstandaard biedt indicatoren om inzicht te verkrijgen in de geleverde zorg door het meten van prestaties en het vergelijken van uitkomsten.<sup>101</sup>

Diabeteszorg door de huisarts dient aan de volgende voorwaarden te voldoen:

- protocollaire opzet;<sup>102</sup>
- sluitend afspraak- en oproepsysteem;
- adequate registratie in het Huisarts Informatie Systeem respectievelijk Ketenzorg Informatie Systeem van de gegevens die worden verzameld bij periodieke controles. Op basis van deze kernset van gegevens (de e-diabetes kernset) kunnen ook berekeningen worden gemaakt die tot indicatoren leiden;
- structurele samenwerking met praktijkondersteuner, diabetesverpleegkundige, diëtist en internist/kaderhuisarts;
- afstemming van de zorg met andere hulpverleners, zoals internist-nefroloog, podotherapeut en apotheker;
- periodieke evaluatie van bovengenoemde aspecten.

De complexiteit van deze NHG-Standaard bemoeilijkt de implementatie van de gegeven aanbevelingen. Om de uitvoerbaarheid van de richtlijnen te bevorderen, wordt verwezen naar de NHG-PraktijkWijzer Diabetes mellitus type 2 waarin praktische ondersteuning wordt geboden aan alle disciplines die bij de diabeteszorg in de huisartsenpraktijk betrokken zijn. De ten minste vast te leggen gegevens aangaande de diabeteszorg zijn samengevat in de diabetes kernset (NAD/NDF 2012), die ook door het NHG is goedgekeurd (zie [www.diabetesfederatie.nl/zorg/data-en-indicatoren.html](http://www.diabetesfederatie.nl/zorg/data-en-indicatoren.html)). De binnen deze set beschreven gegevens sluiten aan bij de zorg, zoals die in de NHG-Standaard beschreven staat. Deze vast te leggen gegevens zijn op hun beurt weer te gebruiken als basis voor de indicatoren met betrekking tot de diabeteszorg. Raadpleeg voorts voor de beschrijving van de diabetesindicatoren de website van het NHG: Overzicht en definitie van diabetesindicatoren huisartsenzorg [2012]

en Overzicht van de NHG/LHV indicatoren diabeteszorg, de subset van indicatoren vastgesteld door Bureau ZiZo huisartsenzorg en Chronische Zorg' [2011].

#### Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de ontwikkeling van een NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 startte in november 2011 een werkgroep Diabetes mellitus type 2.

De werkgroep bestond uit de volgende leden: dr. W.J.C. de Grauw, dr. S.T. Houweling, dr. F.A. van de Laar FA, prof.dr. G. Nijpels, prof.dr. G.E.H.M. Rutten, allen huisartsen; prof.dr. H.J. Bilo, dr. F. Holleman, beiden internist. Dr. P.G.H. Janssen begeleidde de werkgroep en deed de redactie. Hij is huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap; dr. Tj. Wiersma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie. S. van den Broek was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie.

Inhoudelijke belangen werden gemeld door: dr. F. Holleman (wetenschappelijk onderzoek Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly, MSD; alle inkomsten gaan naar Stichting Asklepios (diabetes-onderzoeksstichting van het AMC)), prof.dr. G. Nijpels (wetenschappelijk onderzoek Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Eli-Lilly) en prof.dr. G.E.H.M. Rutten (lid adviesraad Astra Zeneca, MSD, Novo Nordisk; geen directe financiële belangen in enig bedrijf).

In februari 2013 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden twintig commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: prof.dr. C.J.J. Tack, interne geneeskunde, UMC St. Radboud te Nijmegen; dr. A. Kooy, interne geneeskunde, ziekenhuis Bethesda, Bethesda Diabetes Research Center te Hoogeveen; prof.dr. J.B.L. Hoekstra, interne geneeskunde, Academisch Medisch Centrum te Amsterdam; dr. B.J. Potter van Loon, interne geneeskunde, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis te Amsterdam; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts-epidemioloog en hoofdredacteur Huisarts & Wetenschap; prof.dr. A.L.M. Lagro-Janssen, hoogleraar vrouwenstudies medische wetenschappen, afdeling Eerstelijns geneeskunde, unit

Vrouwenstudies Medische Wetenschappen aan het UMC St Radboud te Nijmegen; M. Rebel-Volp, huisarts/beleidsmedewerker Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV); namens Diabetes Huisarts Adviesgroep (DiHAG): M.J. van Dijk, dr. Y. Groeneveld, dr. K.J.J. van Hateren, J. Kroon, dr. M. van Kruijsdijk, J.V.H. Palmen, S. van Turenhout, J.J. van Wijland, E. Wins, J.G. Woudstra, allen huisarts; namens Huisarts Adviesgroep Seksuele Gezondheid (SeksHAG): P.M. Leusink, huisarts/seksuoloog NVWS, werkzaam bij het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda; namens Stichting Langerhans: M. van Putten, arts-onderzoeker, dr. N. Kleefstra, arts-onderzoeker, dr. G. Landman, internist; dr. D. Bijl, hoofdredacteur Geneesmiddelenbulletin; namens Nederlandse Vereniging voor Arbeids en Bedrijfs geneeskunde (NVAB): dr. D.J. Bruinvels, bedrijfsarts/klinisch arbeidsgeneeskundige; namens College voor Zorgverzekeringen (CVZ): J.E. de Boer, arts; namens de Werkgroep voor Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) van het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum: K. de Leest, apotheker, D.M. Titre, apotheker, dr. T. Schalekamp, apotheker, P.N.J. Langendijk, ziekenhuisapotheker, A.P. Rademaker, ziekenhuisapotheker i.o.; namens Zorgverzekeraars Nederland: G.W. Salemink, arts Maatschappij en Gezondheid; namens Nefarma: dr. J.J. Oltvoort, senior beleidsadviseur gezondheidseconomie; namens Domus Medica, Vlaamse huisartsengenootschap: dr. H. Cloetens, huisarts, lid van de commissie richtlijnen Domus Medica. Dr. J.W.M. Muris, huisarts, vakgroep Huisarts geneeskunde, afdeling Huisartsopleiding, Maastricht UMC+ te Maastricht, en dr. D. Soeters, huisarts, hebben namens de NAS tijdens de commentaaronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juni 2013 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)).

© 2013 Nederlands Huisartsen Genootschap

#### Noot 1 Diabetes mellitus type 2

In de standaard spreken we consequent van diabetes mellitus type 2, te onderscheiden van diabetes mellitus type 1, waarmee wordt aangesloten bij internationale afspraken over de nomenclatuur [WHO 2006].

#### Noot 2 Genetische factoren

Het belang van genetische factoren blijkt vooral uit het feit dat als de ene helft van een eenzijdige tweeling diabetes mellitus type 2 ontwikkelt, in 60 tot 90% van de gevallen ook de ander de ziekte krijgt [Cohen 2006a]. Verder bleek uit onderzoek dat het absolute risico om diabetes te krijgen vóór het 80<sup>e</sup> levensjaar voor ouders, broers/zussen en kinderen van patiënten met diabetes mellitus type 2 hoger is dan van familieleden van mensen zonder diabetes: voor ouders van patiënten 21% versus 9% bij controles, voor broers/zussen 38% versus 7%, en voor kinderen 32% versus 15% [Koberling 1990]. Tegelijkertijd is de individuele bijdrage van de diverse genpolymorfismen aan het risico bescheiden (relatief risico 1,1 tot 1,2 voor de meest bijdragende genen). De genen die van invloed zijn op het ontstaan van type-2-diabetes, spelen veelal een rol bij de vorming en het functioneren van bètacellen in de alvelesklier, maar ook bij nuchtere glucosewaarden en overgewicht. Schattingen van het aantal betrokken genen lopen sterk uiteen van circa 18 tot 50 [Frazer 2009, Kaput 2007].

#### Noot 3 Overgewicht en fysieke activiteit

Het risico op diabetes wordt mede bepaald door de aanwezigheid van overgewicht, het type verdeling (middelomtrek) en de mate van lichamelijke activiteit [Baan 2011b]. Het aantal volwassen Nederlanders met overgewicht (BMI = 25 kg/m<sup>2</sup>) is de afgelopen 30 jaar gestegen van 1 op de 3 naar bijna de helft. Het percentage mensen met ernstig overgewicht (BMI = 30 kg/m<sup>2</sup>) is de laatste 30 jaar meer dan verdubbeld (van 5% tot bijna 12%) [Van Bakel 2010]. Ook het percentage mensen met abdominaal overgewicht (gemeten door buikomvang) is de laatste jaren toegenomen [Visscher 2004]. Het is de verwachting dat vooral het aantal volwassenen met obesitas de komende jaren zal toenemen, mede doordat het percentage kinderen met obesitas toeneemt (Zie de NHG-Standaard Het Preventie-Consult 2011) [Van Bakel 2010].

De incidentie van diabetes neemt toe bij een toename van de middelomtrek [De Veegt 2001]. De verdeling blijkt een betere voorspeller van diabetes dan overgewicht vastgesteld met de BMI [Dalton 2003, Folsom 2000]. Bij vrouwen met een buikomvang > 88 cm en mannen met een buikomvang > 102 cm bleek het risico op diabetes 4 keer hoger dan in de controlegroep [Lean 1998]. Gegevens uit de Hoorn-studie toonden aan dat 16,3% van de deelnemers met overgewicht en een hoge abdominale vetmassa binnen 6 jaar diabetes kreeg in vergelijking met 6,8% van de deelnemers zonder overgewicht en met een lage abdominale vetmassa [Van 't Riet 2008].

Toename van lichamelijke activiteit blijkt bij mannen en vrouwen zonder diabetes of een gestoorde glucosetolerantie te resulteren in een lager risico op het krijgen van diabetes mellitus type 2 [Hu 2004, Tuomilehto 2001, Knowler 2002]. In het *Diabetes Prevention Program* werd de incidentie van diabetes met 58% (95%-BI 48-66) gereduceerd door de leefstijlinterventie en met 31% (95%-BI 17-43) door metformine vergeleken met placebo. Gedurende 7 jaar follow-up na het Diabetes Prevention Program waarin leefstijlinterventie werd toegevoegd aan de oorspronkelijke behandeling werd de diabetesincidentie gelijk in de 3 groepen [Knowler 2009].

#### Noot 4 Insulinegevoeligheid en bètacelfunctie

De verhouding tussen insulinegevoeligheid en bètacelfunctie bepaalt de glucosetolerantie [Polonsky 1996]. Zodra een grotere insulinebehoefte niet meer door een hogere insulineproductie kan worden opgevangen zoals bij beginnende bètacedisfunctie, ontstaat hyperglykemie [Kahn 2003, Stumvoll 2000]. Bij personen met gestoorde glucosetolerantie bleek een verminderde bètacelfunctie de belangrijkste voorspeller van het ontstaan van diabetes [Nijpels 1996].

**Noot 5** *Glucolipotoxiciteit*

Insulineresistentie leidt ook tot vetstapeling (triglyceridenopslag) in niet-vetweefsel, in het bijzonder in de lever maar bijvoorbeeld ook in hart en spieren. Dit gaat gepaard met functionele en structurele afwijkingen van de getroffen organen [Reaven 1988, Grundy 2004, Lakka 2002]. De hyperglykemie, de verhoogde concentraties vrije vetzuren en triglyceriden kunnen de bestaande insulineresistentie en bètacel-disfunctie verder nadelig beïnvloeden [Robertson 2004, Stumvoll 2005]. Dit fenomeen wordt ook wel glucolipotoxiciteit genoemd. Omgekeerd gaat normalisatie van de bloedglucosewaarde gepaard met verbetering van de bètacelfunctie, afname van de insulineresistentie en afname van de concentratie vrije vetzuren.

**Noot 6** *Metabool syndroom*

De clustering van belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten, diabetes en nierziekten wordt wel gedefinieerd als het metabool syndroom. De meest gebruikte definitie volgt de zogenaamde NCEP-ATP-III-criteria. Van een metabool syndroom is sprake indien ten minste 3 van de volgende 5 componenten aanwezig zijn: middelomtrek > 102 cm bij mannen en < 88 cm bij vrouwen; triglyceride = 1,7 mmol/l; HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l bij mannen en < 1,3 mmol/l bij vrouwen; systolische bloeddruk = 130 mmHg of diastolische bloeddruk = 85 mmHg; nuchtere serumglucosewaarde = 6,1 mmol/l. In een Nederlandse cross-sectionele screeningsstudie werd 11.862 personen (20 tot 69 jaar, niet bekend met diabetes, hypertensie of dyslipidemie) gevraagd hun middelomtrek te meten. Het totale responspercentage bedroeg 62%. Onder 1721 mensen met een zelfgemeten verhoogde middelomtrek werden 473 nieuwe gevallen van het metabool syndroom (NCEP-ATP-III-criteria) opgespoord. 40% van hen was jonger dan 45 jaar. De totale prevalentie bij mensen met een leeftijd van 20 tot 69 jaar was 15,5%. Van slechts 39% van de mensen met metabool syndroom was bekend dat zij risicofactoren hadden [Den Engelsens 2010].

Ook andere factoren zijn geassocieerd met het insulineresistentiesyndroom en met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en diabetes. Deze factoren betreffen een verhoogde stollingsneiging, (bijvoorbeeld PAI-1), een ontstekingsreactie (licht verhoogde), C-reactief proteïne (high-sensitivity CRP) en/of endotheeldisfunctie (VCAM/ICAM [Meigs 2004, Fonseca 2004]). Een verhoogd CRP heeft echter geen praktische betekenis voor het opsporen van mensen met een metabool syndroom, zo bleek in een screening onder 1165 mensen van 20 tot 70 jaar in IJsselstein [Den Engelsens 2012b].

Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat het aantal aanwezige risicofactoren meer informatie geeft dan de aanwezigheid van het metabool syndroom [Dekker 2005]. Tevens maken roken, belaste familiegeschiedenis en verhoogd totaal cholesterol geen deel uit van het metabool syndroom.

In een review werd geconcludeerd dat het metabool syndroom is geassocieerd met een tweemaal en anderhalf keer verhoogde kans op respectievelijk cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte door alle oorzaken. Onduidelijk is of dit het risico overschrijdt dat geassocieerd is met de som van de afzonderlijke elementen van het metabool syndroom [Mottillo 2010]. Op basis van deze overwegingen adviseerden de Europese en Amerikaanse Diabetesorganisaties het begrip metabool syndroom niet in de klinische praktijk toe te passen [Kahn 2005]. Als screeningsinstrument onder mensen met een vergrote buikomvang valt het echter te overwegen. In de IJSCO-studie (473 participanten die bij screening voldeden aan de NCEP-criteria voor het metabole syndroom) werd aangetoond dat 'gewone zorg' volgens de NHG-Standaarden bij een groot deel van deze mensen met een hoog cardiovasculair risico al voor het 45<sup>e</sup> jaar tot verlaging van dat risico kan leiden [Den Engelsens 2012a].

**Noot 7** *Incretine-effect*

De insulinerespons na orale inname van glucose is groter dan na intraveneuze glucosetoediening, omdat bij orale glucose belasting wel en bij intraveneuze glucosetoediening geen stimulatie van GLP-1-secretie in de darmwand plaats vindt. Dit verschil in insulinerespons heet het incretine-effect. Omdat type-2-diabetespatiënten onvoldoende GLP-1 produceren na glucose-inname is bij hen het incretine-effect verminderd.

**Noot 8** *Micro- en macrovasculaire complicaties*

In een systematische review (14 RCT's; 28.614 type-2-diabetespatiënten; 15.269 gerandomiseerd naar intensieve glykemische controle, 13.345 naar conventionele behandeling) werd gevonden dat intensieve controle niet significant het relatieve risico (RR) beïnvloedde op sterfte door alle oorzaken (1,02; 95%-BI 0,91-1,13) of cardiovasculaire mortaliteit (RR 1,11; 95%-BI 0,92-1,35). Risico op niet-fataal myocardinfarct is verminderd (RR 0,85; 95%-BI 0,76-0,95;  $p = 0,004$ ) [Hemmingsen 2011]. De auteurs concluderen dat data uit gerandomiseerd onderzoek ontoereikend blijven om een risicoreductie van intensieve glykemische controle op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit te bewijzen of weerleggen. In dezelfde review werd gevonden dat intensieve glykemische controle een reductie geeft van het relatieve risico op een samengesteld microvasculaire uitkomst (0,88; 95%-BI 0,79-0,97;  $p = 0,01$ ) en retinopathie (RR 0,80; 95%-BI 0,67-0,94;  $p = 0,009$ ). Het relatieve risico op nefropathie was niet significant verlaagd (RR 0,83; 95%-BI 0,64-1,06) [Hemmingsen 2011].

Een meta-analyse van Boussageon komt tot een vergelijkbare conclusie (13 studies;  $n = 34.533$  patiënten, 18.315 intensieve behandeling, 16.218 standaardtherapie): intensieve behandeling sorteerde geen significant effect op sterfte door alle oorzaken (RR 1,04; 99%-BI 0,91-1,19) of op cardiovasculaire sterfte (RR 1,11; 99%-BI 0,86-1,43). Intensieve therapie bleek wel geassocieerd met risicoreductie van niet-fataal myocardinfarct (RR 0,85; 99%-BI 0,74-0,96;  $p < 0,001$ ) [Boussageon 2011].

Het effect van scherpe instelling bij type-2-diabetespatiënten werd onderzocht in de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [UK prospective diabetes study group 1998a]. In dit grootschalige gerandomiseerde langetermijnonderzoek bij 3867 patiënten met diabetes mellitus type 2 (leeftijd bij inclusie 25 tot 65 jaar, gemiddelde follow-up 10 jaar, gemiddelde BMI circa 27 kg/m<sup>2</sup>) werd een intensief beleid met een sulfonyleureumderivaat of insuline vergeleken met een conventioneel beleid met alleen dieet. In de intensief behandelde groep was het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> over 10 jaar gemiddeld 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 gerelateerd eindpunt (plotse dood, dood door hypo- of hyperglykemie, fataal of niet-fataal myocardinfarct, angina pectoris, hartfalen, nierfalen, enz.) van 46 naar 40,9 per 1000 patiënten/jaar (absolute risicoreductie (ARR) 5,1; 95%-BI 0,8-9,4). Het aantal sterfgevallen als direct gevolg van diabetes was 10,4 per 1000 patiënten/jaar in de intensief behandelde groep versus 11,5 in de conventioneel behandelde groep (niet-significante ARR 1,1; 95%-BI -1,6-3,8). De totale mortaliteit per 1000 patiënten/jaar bedroeg 17,9 respectievelijk 18,9 (niet-significante ARR 1,0; 95%-BI -2,4-4,4). De grootste winst – een relatief risico 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/jaar (ARR 2,8; 95%-BI 0,2-5,4). Het aantal myocardinfarcten daalde van 17,4 naar 14,7 per 1000 patiënten/jaar (ARR 2,7; 95%-BI -0,5 -5,9). Er was geen verschil in effect tussen de 3 verschillende sulfonyleureumderivaten (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide) onderling of in vergelijking met insuline. De conclusie van de UKPDS luidde: hoe lager de bloedglucosewaarde, hoe kleiner de kans op mi-

crovasculaire complicaties en mogelijk ook macrovasculaire complicaties. Uit het UKPDS post-interventieonderzoek blijkt dat de tijdens de UKPDS-studie intensief behandelde patiënten jaren later nog steeds een lager risico hebben op het krijgen van zowel micro- als macrovasculaire complicaties [Holman 2008].

**Noot 9** *Type-2-diabetes en prevalentie van verminderde nierfunctie*

In een cross-sectioneel onderzoek in een aantal Nederlandse huisartsenpraktijken met 873 patiënten met diabetes mellitus type 2 had 10% (95%-BI 7,0-15%) van hen een Cockcroft-Gault < 50 ml/min; 23% had een Cockcroft-Gault < 60 ml/min. In deze groep waren vrouwen, ouderen en patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit oververtegenwoordigd. Een licht verminderde nierfunctie bij diagnose, cardiovasculaire morbiditeit bij diagnose en de duur van de diabetes waren voorspellend voor een verminderde nierfunctie [Naushahi 2004].

De huisarts kan de medicatiebewaking ondersteunen door bij een verminderde klaring (< 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) de ICPC-code voor nierfunctiestoornis in te voeren en de daaraan gekoppelde contra-indicaties te activeren.

**Noot 10** *Cardiovasculair risico en risico op eindstadium nierfalen*

Een verminderde nierfunctie bij type-2-diabetespatiënten is niet alleen een risico-indicator voor eindstadium nierfalen, vooral als deze gepaard gaat met macroalbuminurie als teken van nierschade, maar bovendien een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [Bo 2005, Go 2004].

**Noot 11** *Micro- en macroalbuminurie*

Albuminurie kan worden onderverdeeld in microalbuminurie en macroalbuminurie.

Van microalbuminurie wordt gesproken bij:

- een verlies in de urine van 2,5 tot 25 mg albumine/mmol creatinine bij mannen en 3,5 tot 35 mg albumine/mmol creatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie, of
- 30 tot 300 mg albumine/dag in een 24-uurs urineverzameling, dan wel
- 20 tot 200 mg/l in een willekeurige portie urine

Van macroalbuminurie wordt gesproken bij:

- een albumineverlies van meer dan 25 mg albumine/mmol creatinine bij mannen en meer dan 35 mg albumine/mmol creatinine bij vrouwen in een willekeurige urineportie, of
- meer dan 300 mg albumine/dag in een 24-uurs urineverzameling, dan wel
- meer dan 200 mg/l in een willekeurige portie urine.

Bij macroalbuminurie > 300 mg/dag is er door verlies van ook andere eiwitten dan albumine, ten minste een totale eiwituitscheiding van > 500 mg/dag. Bij het benoemen van de totale hoeveelheid in de urine verloren eiwit wordt over proteïnurie gesproken (zie de LTA Chronische nierschade).

Het beloop van microalbuminurie naar macroalbuminurie en vervolgens nierinsufficiëntie is beschreven in observatieneel onderzoek (5097 nieuw ontdekte type-2-diabetespatiënten, leeftijd 25 tot 65 jaar, 82% blank, follow-up 10 jaar) [Adler 2003]. Bij het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 had 6,5% van de patiënten microalbuminurie (albumineconcentratie 50 tot 299 mg/l in ochtendurine bij 2 opeenvolgende jaarcontroles) en 0,7% macroalbuminurie (albumineconcentratie 300 mg/l in ochtendurine bij 2 opeenvolgende jaarcontroles). De jaarlijkse progressie van normoalbuminurie naar microalbuminurie bedroeg 2,0%, van microalbuminurie naar macroalbuminurie 2,8% en van macroalbuminurie naar nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 175 micromol/l bij 2 opeenvolgende jaarcontroles of bij het starten van dialyse) 2,3%. Dit betekent dat grofweg jaarlijks 2 tot 3% van de onderzochte populatie naar een volgende categorie in de richting van nierinsufficiëntie opschuift. Van de patiënten met nierinsufficiëntie stierf jaarlijks 19,2% (95%-BI 14,0-24,4%). Het risico op cardio-

vasculaire sterfte nam toe bij toenemen van de nierschade ( $p < 0,0001$ ). Het percentage patiënten met diabetes mellitus type 2 dat microalbuminurie ontwikkelde, was in dit onderzoek dus aanzienlijk (na 10 jaar follow-up een kwart van de patiënten). Relatief weinig patiënten ontwikkelden macroalbuminurie. Op basis van deze gegevens werd berekend dat patiënten met nieuw ontdekte diabetes zonder microalbuminurie gemiddeld 19 jaar vrij blijven van nierinsufficiëntie zoals gedefinieerd in dit onderzoek. De ontwikkeling van micro- naar macroalbuminurie duurde gemiddeld 11 jaar.

In de ADDITION-studie in 343 huisartsenpraktijken in Denemarken, Engeland en Nederland werden ruim 3000 patiënten (leeftijd 40 tot 69 jaar) met een door screening ontdekte type-2-diabetes ruim 5 jaar gevolgd. Intensieve multifactoriële behandeling werd vergeleken met behandeling volgens nationale richtlijnen, waaronder de NHG-Standaard. Van de 2861 mensen die na 5 jaar nog in leven waren had 22,7% in de intensief behandelde groep enige vorm van albuminurie tegenover 24,4% in de 'gewone zorg'-groep (OR 0,88; 95%-BI 0,72-1,07) [Sandbaek 2013 submitted].

Patiënten die pas op hogere leeftijd diabetes krijgen lopen slechts een klein risico om nierinsufficiëntie te ontwikkelen. Bij patiënten die op jonge leeftijd diabetes type 2 krijgen is dit risico juist toegenomen. Het aantal diabetespatiënten als percentage van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie (dialyse of transplantatie) is gestegen van 10% in 1985 naar 18% in 2005 [De Grauw 2009]. Is er eenmaal micro- of macroalbuminurie, dan kan door optimale glykemische instelling en vooral door bloeddrukregulatie verdere achteruitgang van de nierfunctie worden voorkómen of vertraagd [UK Prospective Diabetes Study Group 1998b].

**Noot 12** *Microalbuminurie, risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit*

Microalbuminurie is een marker voor nierschade in een vroege en soms nog reversibele fase van deze aandoening [Mogensens 2000]. Daarnaast blijkt microalbuminurie ook na correctie voor andere bekende cardiovasculaire risicofactoren een onafhankelijke voorspellende factor voor het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit: odds ratio (OR) respectievelijk 1,8 (95%-BI 1,2-2,8) en 3,1 (95%-BI 1,5-2,6) [Dinneen 1997, Bo 2005, Go 2004]. De mortaliteit hangt bovendien samen met de mate van albumineverlies [Adler 2003].

**Noot 13** *(Preventie van de) diabetische voet*

De internationale consensus definieert een diabetische voet als 'een infectie, ulceratie en/of aantasting van dieper gelegen weefselstructuren in de voet, die samenhangen met neurologische afwijkingen en verschillende graden van perifeer vaatlijden in de onderste extremiteit'. De meeste neuropathische of neuro-ischemische voetulcera bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zijn het gevolg van chronische druk door slecht zittende schoenen of voetafwijkingen die tot lokaal verhoogde druk leiden [Schaper 2002].

Een Cochrane-review (5 RCT's) bestudeerde het effect van educatie op de preventie van voetulcera bij diabetespatiënten. Eén RCT (hoogrisicopatiënten op ulcus; 1 jaar follow-up) liet een verminderde incidentie van voetulcera zien (RR 0,31; 95%-BI 0,14-0,66) en amputatie (RR 0,33; 95%-BI 0,15-0,76) na een groepseducatie van 1 uur. Deze bevindingen werden niet bevestigd in een andere RCT (RR ulceratie 1,00; 95%-BI 0,70-1,44; RR amputatie 0,98; 95%-BI 0,41-2,34). De auteurs stellen dat op basis van slechts 2 studies geconcludeerd moet worden dat er onvoldoende robuust bewijs is dat (beperkte) educatie effectief is [Dorresteyn 2012].

**Noot 14** *Diabetische autonome neuropathie*

Diabetische autonome neuropathie is een stoornis in het autonome zenuwstelsel dat zich op diverse manieren kan manifesteren [Boulton 2005, Tesfaye 2010]:

- cardiovasculaire autonome neuropathie (orthostatische hypotensie, gestoorde inspanningstolerantie, verhoogde hartfrequentie in rust, atypische myocardiale ischemie);
- gastro-intestinale autonome neuropathie (motiliteitsstoornissen van de slokdarm, obstipatie, fecale incontinentie, diarree, gastroparese (braken bij ernstige hyperglykemische onregeling, risico op hypoglykemie bij snelwerkende insulines));
- urogenitale autonome neuropathie (neurogene blaas, erectiele disfunctie, retrograde ejaculatie, verminderde vaginale lubricatie);
- sudomotorische autonome neuropathie (anhidrosis, warmte intolerantie, droge huid, *gustatory sweating* (transpireren na het nuttigen van eten));
- metabole autonome neuropathie (hypoglykemie *unawareness*).

#### Noot 15 Prevalentie en incidentie van diabetes in Nederland

De prevalentie- en incidentiegegevens zijn ontleend aan het RIVM-overzicht en gebaseerd op de gegevens van 5 huisartsenregistratiesystemen (Continue Morbiditeits Registratie Nijmegen, Tweede Nationale Studie, RNUH-LEO, RNH Limburg en Transitieproject Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland van het NIVEL) Op 1 januari 2007 waren er 668.000 (95%-BI 589.000-757.000) mensen met diabetes (puntprevalentie) [Baan 2011a]. De incidentie bedroeg in 2007 ongeveer 71.000 (95%-BI 57.000-90.000) [Baan 2009]. Het betreft 37.000 mannen en 34.000 vrouwen (4,6 per 1000 mannen en 4,1 per 1000 vrouwen). Dit brengt het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde diabetes op 740.000 (95%-BI 665.000-824.000) in 2007 (jaarprevalentie).

#### Noot 16 Prevalentie en etniciteit

De prevalentie van diabetes onder Turken en Marokkanen in Nederland is hoger dan onder autochtone Nederlanders. In 2004 werd in een Amsterdamse populatie (375 Turken, 314 Marokkanen, 417 Nederlanders, leeftijd 18 tot 70 jaar) een significant hogere prevalentie gevonden onder Turken en Marokkanen (respectievelijk 5,6% en 8,0%) vergeleken met Nederlanders (3,1%). Deze verschillen waren groter na correctie voor leeftijd en konden slechts gedeeltelijk worden verklaard door lagere sociaaleconomische status en hogere prevalentie van obesitas onder etnische minderheden. De gemiddelde leeftijd waarop diabetes begint is 1 respectievelijk 2 decennia eerder bij Turken en Marokkanen dan bij Nederlanders. De prevalentie van diabetes onder Surinamers in de Amsterdamse bevolking bedraagt ongeveer 10%. Vooral onder Surinaamse en Turkse vrouwen is de prevalentie van diabetes hoog: ongeveer 1 op de 10 vrouwen in deze groepen heeft diabetes. De prevalentie is het hoogst onder personen van Hindoeestaans-Surinaamse afkomst, met name in de oudere leeftijdsgroep (37% bij personen ouder dan 60 jaar) [Ujic-Voortman 2009a, Ujic-Voortman 2009b].

Ook in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties zijn er verschillen tussen type-2-diabetespatiënten uit etnische minderheidsgroepen en uit de autochtone bevolking [Dijks-hoorn 2003, Bos 2004, Uitewaal 2004b]. Vooral bij Hindoeestanen worden vaker cardiovasculaire complicaties gevonden dan bij autochtone patiënten met type-2-diabetes; ook is er bij deze groep een beduidend hogere kans op het optreden van eindstadium nierfalen, waarvoor dialyse noodzakelijk is. Hart- en vaatziekten kwamen vaker voor onder Turken dan onder autochtone Nederlanders; dit gold niet voor Marokkanen [Dijks-hoorn 2003]. Deze verschillen kunnen voor een groot deel worden toegeschreven aan verschillen in voorkomen van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Anderzijds werd in Engels onderzoek (follow-up 16 tot 18 jaar) bij mensen van Aziatische afkomst (met en zonder diabetes) (n = 1420) vergeleken met Europeanen (n = 1787) een verhoogde sterfte als gevolg van ischemische hartziekte gevonden die niet verklaard kon wor-

den door conventionele risicofactoren (HR 2,14; 95%-BI 1,56-2,94;  $p < 0,001$ ; gecorrigeerd voor leeftijd, roken, cholesterol) [Forouhi 2006].

#### Noot 17 Prevalentie en sociaaleconomische status

Het verband tussen het voorkomen van type-2-diabetes en sociaaleconomische status (SES) (opleidingsniveau, beroep, inkomen) werd onderzocht in een systematische review (23 studies; populaties uit landen met hoge, gemiddelde en lage inkomens). Vergeleken met hoge SES waren lage niveaus van opleiding, beroep en inkomen geassocieerd met een verhoogd risico op type-2-diabetes: respectievelijk RR 1,41 (95%-BI 1,28-1,51), RR 1,31 (95%-BI 1,09-1,57) en RR 1,40 (95%-BI 1,04-1,88). De risicoverhoging was onafhankelijk van de inkomensniveau in de verschillende landen. In welvarende landen was deze associatie het sterkst [Agardh 2011]. De uitkomsten van een case-cohortstudie in 8 Europese landen (n = 340.234; 3,99 miljoen persoonsjaren follow-up) zijn hiermee consistent [Sacerdote 2012]. Personen met een laag opleidingsniveau hadden een groter risico op type-2-diabetes (hazard ratio (HR) 1,77; 95%-BI 1,69-1,85). De HR na correctie voor lichamelijke activiteit, roken en voeding was niet wezenlijk verschillend. De HR zwakte alleen af na verdere correctie voor BMI (mannen: HR 1,36; 95%-BI 1,23-1,51; vrouwen: HR 1,32; 95%-BI 1,20-1,45).

#### Noot 18 Versillen in effectiviteit van diabetesbehandeling tussen etnische groeperingen

Er lijken verschillen te bestaan tussen etnische groeperingen wat betreft effectiviteit van leefstijlinterventies. In Nederlands cross-sectioneel onderzoek (n = 508 (Kaukasisch), n = 509 (Afrikaans-Surinaams), n = 339 (Hindoestaans-Surinaams); leeftijd 35 tot 60 jaar) werd de associatie van lichamenlijk inactiviteit met type-2-diabetes bij de genoemde etnische groepen onderzocht. In de totale groep was lichamenlijk inactiviteit geassocieerd met type-2-diabetes (na correctie voor geslacht, leeftijd, BMI, etniciteit, hartritme in rust, hypertensie, rookstatus, hart- en vaatziekten), aanwezigheid van eerstegraadsfamilieleden met diabetes en opleidingsniveau: OR 1,63; 95%-BI 1,12-2,38 [Admiraal 2011]. Echter, de associatie was alleen in de Kaukasische groep significant (OR 3,17; 95%-BI 1,37-7,30).

Ook het effect van bariatrische chirurgie lijkt te verschillen tussen etnische groeperingen. In een meta-analyse werd gevonden dat 1 tot 2 jaar na bariatrische chirurgie bij Kaukasiërs vergeleken met Afrikaanse-Amerikanen een sterkere gewichtsreductie werd gehaald (percentage overtollig gewichtsverlies): -8,36; 95%-BI -10,79-5,93 [Admiraal 2012].

#### Noot 19 Mortaliteit als gevolg van coronaire hartziekten

In een meta-analyse (13 onderzoeken, n = 45.108, gemiddelde follow-upduur 13,4 jaar) werd het risico op coronaire hartziekte bij diabetespatiënten zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis vergeleken met het risico daarop bij personen zonder diabetes maar met een reeds doorgemaakt myocardinfarct. De diabetespatiënten zonder myocardinfarct hadden een 43% lager risico (OR 0,56; 95%-BI 0,53-0,60) [Bulugahapitiya 2009]. Conclusie: het risico bij mensen met diabetes is belangrijk verhoogd, maar minder dan dat van mensen met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis.

In een andere meta-analyse (37 studies, n = 447.064 patiënten) werd gevonden dat type-2-diabetespatiënten een hoger risico hadden op een fatale coronaire hartziekte dan personen zonder diabetes (5,4 versus 1,6%). Het relatieve risico op een fatale coronaire hartziekte van type-2-diabetespatiënten vergeleken met personen zonder diabetes was significant groter bij vrouwen dan bij mannen: respectievelijk 3,50 (95%-BI 2,70-4,53) en 2,06 (95%-BI 1,81-2,34). Na exclusie van 8 onderzoeken waarin alleen voor leeftijd was gecorrigeerd verminderde dit verschil in risico tussen mannen en vrouwen maar bleef significant. Het risico op een fatale coronaire hartziekte is bij vrouwen met diabetes 50% hoger dan bij mannen [Huxley 2006].

**Noot 20** Nierfunctievervangende therapie

Het aantal diabetespatiënten als percentage van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie (dialyse of transplantatie) is gestegen van 10% in 1985 naar 18 procent in 2005 [De Grauw 2009].

**Noot 21** Prevalentie neuropathie

Tot ongeveer 50% van de diabetespatiënten kampt met perifere neuropathie. Slechte glykemische regulering, diabetesduur, hyperlipidemie, (micro)albuminurie en obesitas zijn geassocieerd met het ontwikkelen van neuropathie. De risicofactoren voor het ontstaan van pijnlijke diabetische neuropathie zijn niet goed bekend [Tesfaye 2012]. Ongeveer 40% van de patiënten die het ziekenhuis bezoeken met de klinische verschijnselen van polyneuropathie heeft diabetes mellitus. De incidentie en prevalentie van polyneuropathie in de Nederlandse populatie zijn niet onderzocht. De meest nauwkeurige gegevens zijn bekend voor diabetes, HMSN/CMT, guillain-barrésyndroom en CIDP. Op basis hiervan is berekend dat in Nederland tussen 100.000 en 400.000 patiënten klinische verschijnselen van een polyneuropathie hebben [Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005].

In de ADDITION-studie was na 6 jaar behandeling van door screening opgespoorde diabetespatiënten de prevalentie van een gestoorde test op sensibiliteit 34,8% in de routinematig behandelde groep en 30,1% in de intensief behandelde groep. Naar schatting heeft ongeveer 15% van de diabetespatiënten perifere neuropathische pijn [Charles 2011]. In de ADDITION-Europe studie werd 5 jaar na de diagnose bij door screening ontdekte type-2-diabetespatiënten neuropathie vastgesteld bij 4,9% in de intensief behandelde groep en 5,9% in de controle-groep (OR 0,95; 95%-BI 0,68-1,34) [Van den Donk 2011].

In een steekproef van 1401 diabetespatiënten werd een prevalentie van diabetische neuropathie gevonden van ongeveer 20% waarvan 6% mild, 8% matig en 5% ernstig. Toenemende leeftijd was een significante risicofactor voor het optreden van neuropathie. Voor ernstige neuropathie waren diabetesduur, macroalbuminurie en de aanwezigheid van diabetische retinopathie significante risicofactoren [Rani 2010, Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005].

**Noot 22** Mononeuropathie

Mononeuropathie van de hersenzenuwen kan zich manifesteren als disfunctie van de oogspierzenuwen (vierde en zesde hersenzenuw) met oogbewegingsstoornissen en dubbelzien. Beschadiging van de n. oculomotorius (derde hersenzenuw) leidt tot ptosis, oogbewegingsstoornissen, dubbelzien en een verwijde pupil. Indien de aangezichtszenuw (zevende hersenzenuw) is aangedaan kan zich dat uiten als een afhankelijk gezicht/mondhoek en onvolledige oogsluiting.

Mononeuropathie kan optreden aan de nervus medianus (carpaaltunnelsyndroom), nervus ulnaris, nervus cutaneus femoralis lateralis (meralgia paraesthetica), nervus peroneus communis.

**Noot 23** Voetulcera

De incidentie van voetulcera en amputaties werd nagegaan in het Nijmeegs Monitoring Project (NMP) (10 huisartsenpraktijken, 45.500 patiënten) in de periode 1993 tot 1998 [Stadius Muller 2003a]. De gemiddelde jaarlijkse incidentie van voetulcera bedroeg 2,1%; 25% van de patiënten kreeg een of meer recidieven.

In 2005 hadden minimaal 19.500 patiënten (3% van de totale diabetespopulatie) een voetulcus. Bij ongeveer 15% van deze patiënten werd een amputatie van (een deel van) het been verricht [Stadius Muller 2003b, Van Houtum 2004, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006a]. Deze ulcera gaan dikwijls gepaard met ziekenhuisopnames, hebben vaak een slechte genezings-tendens en behoeven intensieve behandeling.

Behandeling van de diabetische voet dient niet slechts gericht te zijn op genezing van het ulcus. Een doorgemaakte diabetische voet betekent voor de patiënt een verhoogd risico op recidief, amputatie en sterfte. Gecoördineerde, multidisciplinaire zorg is essentieel om het aantal amputaties te verminderen [Schaper 2012].

**Noot 24** Amputaties

Het aantal (kleine en grote) diabetesgerelateerde amputaties in de onderste extremiteit bij diabetespatiënten in Nederland in 2003 was 1055. Na correctie voor meerdere amputaties per patiënt bedroeg het aantal amputaties 728 [Van der Heijden 2011].

**Noot 25** Retinopathie

De prevalentie van diabetische retinopathie bij patiënten met type-2-diabetes is volgens het Nijmeegs Monitoring Project (NMP, Nijmeegse netwerk van academische huisartsenpraktijken) 13,6% [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006b]. Bij patiënten met type-2-diabetes jonger dan 45 jaar komt retinopathie nauwelijks voor. De prevalentie op basis van de gegevens van het NMP is geschat op 3,1/1000 mannen en 3,5/1000 vrouwen voor de gestandaardiseerde bevolking. Uit de Hoorn-studie bleek dat van de 50- tot 75-jarige patiënten die reeds langer bekend waren met diabetes 23% diabetische retinopathie had [Hoogveen 2000].

De incidentie van diabetische retinopathie werd in 2003 (gebaseerd op cijfers uit huisartsenregistraties) geschat op 3500 mannen en 3000 vrouwen [Poos 2006]. Bij 6,8% van door screening ontdekte diabetespatiënten (n = 670) bleek er sprake van (voornamelijk minimale) retinopathie. Patiënten met retinopathie hadden een significant hogere HbA<sub>1c</sub> en bloeddruk dan gescreende diabetespatiënten zonder retinopathie [Bek 2009].

In de eerder genoemde ADDITION-studie was 5 jaar na de door screening vastgestelde diagnose diabetes, retinopathie aanwezig bij 10,2% van de intensief behandelde mensen en bij 12,1% van de mensen die de gewone zorg kregen (OR 0,84; 95%-BI 0,64-1,10). Acht patiënten hadden ernstige retinopathie van wie 7 in de groep die gewone zorg kreeg [Van den Donk 2011].

Analyse van databases in Engelse huisartsenpraktijken wees uit dat diabetische retinopathie werd gediagnosticeerd bij 1 op de 5 diabetespatiënten in het eerste jaar na de diagnose. Leef-tijd, mannelijk geslacht, hyperglykemie en hypertensie waren risicofactoren voor het vroeg ontstaan van retinopathie bij type-2-diabetespatiënten [Kostev 2013].

**Noot 26** Opsporing van diabetische retinopathie

In de Hoorn-studie was de prevalentie van diabetische retinopathie, die bij nieuw ontdekte type-2-diabetespatiënten met retinofotografie werd opgespoord, 7,6% bij de 195 patiënten bij wie de diabetes was ontdekt door screening in het kader van bevolkingsonderzoek en 1,9% bij de 60 patiënten bij wie de diabetes door de huisarts was ontdekt [Spijkerman 2003]. Dit verschil was niet significant. Tijdige detectie van diabetische retinopathie gevolgd door laserbehandeling kan blindheid en slechtziendheid voorkómen.

**Noot 27** Comorbiditeit bij type-2-diabetes

In een cohortstudie (714 nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten; gemiddelde observatieperiode 17,3 jaar) werden de prevalentie en incidentie van chronische comorbiditeiten geëvalueerd. Comorbiditeit werd gecategoriseerd als 'overeenkomend' met diabetes qua etiologie en risicofactoren of daarmee 'niet-overeenkomend' [Luijckx 2012]. Op het moment van diagnose had 84,6% van de patiënten 1 of meer chronische comorbiditeiten; 70,6% had 1 of meer 'niet-overeenkomende' comorbiditeit. Voor 3 of meer chronische comorbiditeiten bedroegen deze cijfers respectievelijk 48,6% en 27,2%. Een kwart van de personen zonder comorbiditeit op het mo-



ment van diagnose ontwikkelde ten minste 1 comorbiditeit gedurende het eerste jaar daarna. Hart- en vaatziekte was de meestvoorkomende comorbiditeit. De auteurs concluderen dat de prevalentie en incidentie van comorbiditeit hoog is bij type-2-diabetespatiënten.

Ook bij type-2-diabetespatiënten met een goede cardiometabole instelling blijft comorbiditeit een factor van belang. In een onderzoek onder 2086 patiënten uit heel Nederland (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 60% man, gemiddelde diabetesduur 6 jaar) had 62% geen comorbiditeit, 24% had een comorbiditeit, 9% had 2 en 5% meer comorbiditeiten. Van alle patiënten had 26% een cardiovasculaire comorbiditeit en 18% een niet-cardiovasculaire. Met het toenemen van de comorbiditeiten nam de kwaliteit van leven af. Met name hartfalen, perifeer vaatlijden en reumatoïde artritis leidden tot verlies van kwaliteit van leven [Wermeling 2012a].

#### Noot 28 Depressie

Depressie komt 2 keer zo vaak voor bij mensen met diabetes vergeleken met mensen zonder diabetes. Ieder jaar krijgt 1 op de 6 mensen met diabetes te maken met depressieve symptomen. Diabetespatiënten die reeds een depressie hebben doorgemaakt en die een andere chronische ziekte ontwikkelen hebben een groter risico op ontstaan van een depressie. Vrouwen hebben 2 keer zo veel kans op depressie als mannen. Ernstige depressie bij type-2-diabetespatiënten is geassocieerd met een verhoogd risico op microvasculaire (HR 1,36; 95%-BI 1,05-1,75) en macrovasculaire (HR 1,24; 95%-BI 1,0-1,54) complicaties (zelfs na correctie voor eerdere complicaties van de diabetes) [Lin 2010]. Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van depressie de glykemische controle verbetert [Van Meeteren-Schram 2007]. In Nederlands cohortonderzoek (n = 2460) was gedurende een periode van 2,5 jaar de incidentie van depressie onder diabetespatiënten 1 op 7 [Nefs 2012]. Vrouwelijk geslacht, lage opleiding en eerder doorgemaakte depressie waren predictoren voor een incidentie depressie [Nefs 2012].

Onder patiënten die lijden aan ernstige psychiatrische aandoeningen (depressie, schizofrenie, bipolaire stoornis) is er in vergelijking met de algemene bevolking een hogere prevalentie van diabetes, slecht gereguleerde cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire mortaliteit. Een verminderde toegang tot de gezondheidszorg en door psychotrope medicatie geïnduceerde gewichtstoename dragen hier aan bij [De Hert 2009].

#### Noot 29 Type-2-diabetes en cognitieve stoornissen

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie waarbij een toename in corticale atrofie en witteofafwijkingen wordt gevonden [Biessels 2008, McCrimmon 2012]. In onderzoek onder 183 Nederlandse type-2-diabetespatiënten bij wie diabetes door screening in een vroeg stadium was vastgesteld bleek dat zij in dit vroege stadium van diabetes reeds lichte cognitieve stoornissen hadden in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder diabetes, met name in het kortetermijngeheugen. Een voorgeschiedenis van macrovasculaire ziekten en roken bleken de belangrijkste voorspellers voor een vertraagde informatieverwerking [Ruis 2009]. Drie jaar later bleek de cognitieve achteruitgang niet te verschillen tussen mensen zonder diabetes, diabetespatiënten die volgens de NHG-Standaard werden behandeld en patiënten die intensiever werden behandeld [Koekkoek 2012]. Lichte tekenen van een depressie hebben overigens geen invloed op het cognitief functioneren van Nederlandse type-2-diabetespatiënten [Koekkoek 2013]. Type-2-diabetes is ook geassocieerd met een tweemaal hoger risico op de ziekte van Alzheimer. Recidiverende ernstige hypoglykemieën verhogen het risico op dementie. Meer onderzoek is nodig voor identificatie van personen met verhoogd risico. Het is niet duidelijk of intensivering van de glykemische regulatie cognitieve achteruitgang kan voorkomen [Exalto 2012].

#### Noot 30 Schizofrenie en prevalentie van diabetes mellitus type 2

Bij schizofreniepatiënten is diabetes mellitus type 2 meer prevalent dan in de algemene populatie. Gedurende 7 jaar follow-up werden 679 schizofreniepatiënten vergeleken met gehospitaliseerde, voor leeftijd en geslacht vergelijkbare controlepatiënten. De prevalentie van type-2-diabetes was hoger onder schizofreniepatiënten (11,3% versus 6,3%). De aanvankelijke prevalentie van type-2-diabetes bij 100 later overleden schizofreniepatiënten was na 7 jaar significant hoger (24,0%) dan bij 579 schizofreniepatiënten die niet overleden (9,2%). De invloed van diabetes op sterfte was significant hoger bij schizofreniepatiënten dan bij controlepatiënten (RR 2,2 versus RR 1,1). In overeenstemming hiermee werd gevonden dat overleden schizofreniepatiënten significant vaker diabetes hadden dan overleden controlepatiënten (24,0% versus 10,5%). De conclusie is dat schizofreniepatiënten vaker aan diabetes lijden en dat diabetes een significante oversterfte geeft bij schizofreniepatiënten vergeleken met de controlepatiënten [Schoepf 2012].

In Nederlands onderzoek werd een orale glucosetolerantietest verricht bij 200 schizofreniepatiënten (87% Kaukasisch, 70% man, gemiddelde leeftijd 40,8 jaar) en werd een prevalentie van diabetes vastgesteld van 14,5% (8% was reeds bekend, 6,5% nieuw gediagnosticeerd). Diabetesprevalentie was 1,5% in voor leeftijd vergelijkbare controlegroep uit de algemene bevolking [Cohen 2006b]. De prevalentie van type-2-diabetes onder 266 gehospitaliseerde schizofreniepatiënten was 9% tegen 4,9% in de algemene bevolking (OR 1,89; 95%-BI 1,14-3,13;  $p < 0,014$ ) [Cohen 2006a]. Gebruik van atypische antipsychotica door schizofreniepatiënten is geassocieerd met verhoogde incidentie van type-2-diabetes, met name bij patiënten < 40 jaar [McDonagh 2010].

In een systematische review werd geconcludeerd dat bij schizofrenie en schizo-affectieve stoornissen, leefstijlveranderingen en diabeteseducatie, gericht op onder andere dieetaanpassingen en bevorderen van fysieke activiteit, effectief zijn [Cimo 2012].

#### Noot 31 Seksuele disfunctie

In een recente Nederlandse studie werd de prevalentie van seksueel disfunctioneren onderzocht bij mensen met type-2-diabetes tussen de 40 tot 75 jaar. Enige vorm van seksueel disfunctioneren werd gevonden bij 69% van de mannen en 70% van de vrouwen. Seksueel disfunctioneren was geassocieerd met hogere leeftijd, depressieve symptomen en diabetesgerelateerde complicaties. Depressie liet de sterkste associatie zien, zowel bij mannen als bij vrouwen [Van Splunter 2012].

In cross-sectioneel Nederlands onderzoek (n = 1823) was de prevalentie van erectiele disfunctie bij type-2-diabetespatiënten 41,3%. Na correctie voor het gebruik van medicatie die van invloed kan zijn op erectiele disfunctie (behalve bètablokkers zijn dat ook ACE-remmers en statines) hing erectiele disfunctie niet meer samen met een doorgemaakte cardiovasculaire gebeurtenis (OR 1,2; 95%-BI 0,9-1,5) en ook niet met een verhoogd risico op coronaire hartziekte (10-jaars UKPDS CHD risk difference 0,6%; 95%-BI -1,5-2,7) maar alleen nog met leeftijd. Vaststellen van erectiele disfunctie door middel van één vraag die door de praktijkondersteuner werd gesteld ("Heeft u erectieproblemen?") was even betrouwbaar als gebruik van een vragenlijst [Cleveringa 2009].

In Canadees cross-sectioneel onderzoek (n = 3921; eerstelijnszorg) bedroeg de prevalentie van erectiele disfunctie 49,4%. Reeds doorgemaakte hart- en vaatziekten verhoogden de kans op aanwezigheid van erectiele disfunctie (OR 1,45; 95%-BI 1,16-1,81;  $p < 0,01$ ) [Grover 2006]. Bij vrouwen met diabetes is er verminderde lubricatie en het lijkt aannemelijk dat neuropathie en vasculaire complicaties bijdragen aan seksuele disfunctie. Psychologische factoren, met name depressie, lijken meer van belang bij de incidentie van seksuele disfunctie bij vrouwelijke diabetespatiënten [Giraldi 2010, Wallner 2010, Rutherford 2005].

De oorzaak van eventuele seksuele problemen is multifactorieel bepaald [Phe 2012]. Stijgende leeftijd, diabetesduur, slechte glykemische controle, hypertensie, weinig lichaamsbeweging, roken en aanwezigheid van complicaties van diabetes zijn geassocieerd met erectiele disfunctie [Malavige 2009]. Optimaliseren van de glykemische regulatie, behandeling van comorbiditeit en leefstijl aanpassingen zijn van belang. Patiënten met een erectiele disfunctie kunnen worden behandeld met PDE-5-remmers (tadalafil, sildenafil of vardenafil) [Vardi 2007]. Voorts is diabetes bij mannelijke patiënten geassocieerd met retrograde ejaculatie en verminderde fertiliteit [Arafa 2008, Lotti 2013].

#### Noot 32 Diabetes en infecties

In een prospectief cohortonderzoek als onderdeel van de Tweede Nationale Studie werden 6712 personen met type 2 diabetes vergeleken met 18.911 controlepatiënten met hypertensie maar zonder diabetes. Type-2-diabetespatiënten hadden een hoger risico op lagereluchtweginfecties (OR 1,32; 95%-BI 1,13-1,53), urineweginfecties (OR 1,24; 95%-BI 1,10-1,39), bacteriële huid- en slijmvliesinfecties (OR 1,33; 95%-BI 1,15-1,54) en schimmelinfecties (OR 1,44; 95%-BI 1,27-1,63). Bij veelvoorkomende infecties waren de risico's op recidieven nog hoger dan het al verhoogde effect op één ziekteperiode [Muller 2005].

#### Noot 33 Diabetes en kanker

In een meta-analyse (35 cohortstudies) werd voor zowel vrouwen als mannen met diabetes een verhoogd risico op pancreascarcinoom gevonden (RR 1,94; 95%-BI 1,66-2,27), onafhankelijk van geografie, geslacht, studie opzet, alcoholconsumptie, BMI en rookstatus. Het relatieve risico was omgekeerd gecorreleerd met de diabetesduur [Ben 2011]. Een prospectief cohortonderzoek (n = 1.053.831; 26 jaar follow-up) toonde bij vrouwen met diabetes een hoger risico op sterfte door kankers van de lever (1,40; 95%-BI 1,05-1,86), pancreas (1,31; 95%-BI 1,14-1,51), endometrium (1,33; 95%-BI 1,08-1,65), colon (1,18; 95%-BI 1,04-1,33) en borst (1,16; 95%-BI 1,03-1,29) aan. Bij mannen was diabetes geassocieerd met hoger risico op sterfte door kankers van de lever (2,26; 95%-BI 1,89-2,70), mondholte en farynx (1,44; 95%-BI 1,07-1,94), pancreas (1,40; 95%-BI 1,23-1,59), borst (4,20; 95%-BI 2,20-8,04), blaas (1,22; 95%-BI 1,01-1,47), colon (1,15; 95%-BI 1,03-1,29) en met een lager risico op prostaatacarcinoom (0,88; 95%-BI 0,79-0,97) [Campbell 2012].

In de *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) trial (n = 11.140, follow-up 5 jaar) werden de incidentie en mortaliteit van kanker vergeleken tussen de intensief behandelde groep en controlegroep waarin respectievelijk 363 en 337 gevallen van kanker werden gerapporteerd (respectievelijke incidenties 1,39 per 100 persoonsjaren en 1,28 per 100 persoonsjaren; HR 1,08; 95%-BI 0,93-1,26). De incidenties van kankers en sterfte door kanker waren respectievelijk 1,25 per 100 persoonsjaren en 0,15 per 100 persoonsjaren in de intensieve groep en 1,15 per 100 persoonsjaren en 0,13 per 100 persoonsjaren in de controlegroep (HR 1,09; 95%-BI 0,93-1,27) voor kankers en HR 1,17; 95%-BI 0,75-1,84 voor sterfte door kanker) [Stefansdottir 2011]. De auteurs concluderen dat intensieve glucoseverlagende therapie de incidentie van en sterfte door kanker bij diabetespatiënten niet vermindert. Een meta-analyse op data van 4 grote trials (*UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) en *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE)) leidde tot dezelfde conclusie [Johnson 2011].

#### Noot 34 Opsporing van diabetes

In Nederland was de opbrengst van een populatiescreeningprogramma in 79 huisartsenpraktijken in 2002 tot 2004 op diabetes laag en de uitval juist in de hoogrisicogroep groot

[Van den Donk 2011, Janssen 2007]. Populatiescreening op diabetes wordt in Nederland niet aanbevolen [Gezondheidsraad 2004]. Opsporing van ongediagnosticeerde diabetes door middel van case-finding is doeltreffender dan populatiescreening. Case-finding (opportunistische screening) is een vorm van screening waarbij tijdens spreekuurbezoek mensen met een verhoogd risico op diabetes worden uitgenodigd voor een meting van de bloedglucose. In 11 Nederlandse huisartsenpraktijken was stapsgewijze opportunistische screening op basis van het risicoprofiel in het elektronisch patiëntendossier bij 45- tot 75-jarigen effectief in de hoogrisicogroep, met name bij overgewicht en obesitas, maar niet zinvol zonder aanvullende risicofactoren [Klein Woolthuis 2009]. Het advies om diabetes pas op te sporen vanaf 45 jaar en niet vaker dan 3-jaarlijks wordt ondersteund door een recente kosteneffectiviteitsstudie [Kahn 2010]. De zeer hoge prevalentie bij Hindoestanen rechtvaardigt screening op diabetes in deze groep vanaf 35 jaar. Twee recente systematische reviews laten zien dat screening vooral zinvol is bij hypertensie vanwege de striktere behandelnorm bij diabetes [Waugh 2007, Norris 2008]. Definitief bewijs ontbreekt dat vroege diagnostiek en behandeling gezondheidswinst op langere termijn opleveren [Simmons 2012, Klein Woolthuis 2013].

#### Noot 35 Zwangerschapsdiabetes

De incidentie van diabetes bij vrouwen die zwangerschapsdiabetes doormaakten is het hoogst in de eerste vijf jaar na de bevalling [Kim 2002]. De definitie van zwangerschapsdiabetes is iedere vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap ontdekt wordt [Nesto 2003]. De definitie lijkt eenvoudig maar laat ruimte aan uiteenlopende criteria. De criteria zijn bovendien in de loop der jaren gewijzigd en aangescherpt. Tot halverwege de jaren 90 van de vorige eeuw lag de focus op het vaststellen van het risico op diabetes mellitus type 2 na de zwangerschap. Later bleek dat een licht verhoogde glucosewaarde de uitkomst van de zwangerschap ongunstig beïnvloedde, waardoor het opsporen van verhoogde bloedglucosewaarden niet alleen consequenties had voor de lange termijn, maar ook voor het voorkomen van complicaties op de korte termijn te weten perinatale morbiditeit en mortaliteit.

De incidentie van zwangerschapsdiabetes is afhankelijk van de gebruikte criteria, maar wordt wereldwijd geschat op 3 tot 5% [Ben-Haroush 2004]. Een Nederlands onderzoek vond een incidentie van 6,9%. Dit betrof een grootstedelijke populatie met relatief veel allochtonen. De bekendste risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes zijn overgewicht, belaste familieanamnese, eerder doorgemaakte zwangerschapsdiabetes, leeftijd en etniciteit [Torloni 2009, Kim 2009, Ehrlich 2011, Seghieri 2005, Hunsberger 2010]. Screening op zwangerschapsdiabetes tijdens de zwangerschap is een taak van de verloskundige. Een huisarts die een patiënte met een doorgemaakte zwangerschapsdiabetes krijgt overgedragen, zal zich moeten afvragen op welke criteria deze diagnose gesteld is.

De huisarts is verantwoordelijk voor de follow-up. Het doel van de controle van bloedglucosewaarden is tweeledig: (1) vroegtijdige diagnostiek van diabetes mellitus type 2 bij een hoogrisicogroep en (2) betere uitgangssituatie bij een eventuele volgende zwangerschap. Of screening na doorgemaakte zwangerschapsdiabetes leidt tot leefstijlverbetering, vermindert aantal complicaties in een volgende zwangerschap of minder mortaliteit en morbiditeit later in het leven, is niet bekend. Onduidelijk is ook op welke termijn en met welke frequentie de controles moeten plaatsvinden. De NVOG-richtlijn adviseert een eerste controle 6 weken post partum te doen (nuchtere glucose) en vervolgens dit jaarlijks te blijven doen. Daarbij wordt geen duur aangegeven. Uit de beschikbare gegevens lijkt het mogelijk bij vrouwen zonder zwangerschapswens met een stabiel gewicht en normale glucosewaarden de frequentie van de controles na 5 jaar terug te brengen naar een keer per 3 jaar. Bij vrouwen met normale controles die een

zwangerschapswens houden blijft de huisarts jaarlijks controleren [NVOG 2010]. Dit advies is gebaseerd op consensus en 2 meta-analyses. De meta-analyse van Kim et al., waarin 28 onderzoeken waren opgenomen die waren gedaan tussen 1972 en 1999, liet zien dat ongeveer de helft van de vrouwen met een doorgemaakte zwangerschapsdiabetes binnen 5 jaar diabetes mellitus type 2 ontwikkelde. Na deze 5 jaar leek het risico op type-2-diabetes zich te stabiliseren [Kim 2002]. Uit een meta-analyse van Bellamy, waarin 20 onderzoeken waren opgenomen die waren uitgevoerd tussen 1991 en 2008, bleek dat de kans dat vrouwen diabetes mellitus type 2 ontwikkelden na doorgemaakte zwangerschapsdiabetes 7,3 maal groter was dan vrouwen die geen diabetes hadden tijdens hun zwangerschap [Bellamy 2009].

Er zijn geen Nederlandse gegevens of controles van bloedglucosewaarden ook daadwerkelijk plaatsvinden. De internationale literatuur schetst een beeld waar ruimte is voor verbetering. Een Amerikaans onderzoek vond dat bij slechts 37% van de vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsdiabetes nuchter bloedglucose werd bepaald [Smirnakis 2005]. Voorlichting aan vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsdiabetes om hun bloedglucose te laten bepalen deed het aantal controles aanzienlijk toenemen: van 33,4% naar 52,7% [Stassenko 2011].

#### Noot 36 Afkappunten glucosewaarden

De in de tekst en tabel 1 vermelde waarden komen overeen met de World Health Organisation/International Diabetes Federation (WHO/IDF) criteria [WHO 2006].

#### Noot 37 HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium

Sinds 1965 zijn de criteria voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus steeds veranderd. De nuchtere plasmaglucozewaarde en de 2-uur plasmaglucozewaarde na het drinken van een 75-grams glucoseoplossing tijdens een orale glucosetolerantietest (OGTT) waren tot 1997 de criteria voor het stellen van de diagnose. Een OGTT is echter een tijdrovende procedure. Om deze redenen wordt deze test in de dagelijkse praktijk niet gebruikt, behalve voor de diagnose van zwangerschapsdiabetes. Slechts 20 tot 50% van alle diabetespatiënten heeft tijdens een OGTT een abnormale 2-uurs plasmaglucozewaarde en een normale nuchtere glucosewaarde [Van 't Riet 2010]. Deze patiënten hebben wel een hoger risico op hart- en vaatziekten dan patiënten die alleen op basis van verhoogd nuchter glucose gediagnosticeerd worden. Meer dan de helft van de patiënten die opgenomen worden met een myocardinfarct heeft abnormale glucosewaarden tijdens een OGTT en deze groep heeft een slechtere prognose. Daarom wordt de test door de WHO aanbevolen voor de genoemde groep patiënten. Verder wordt een OGTT toegepast in wetenschappelijk onderzoek.

In 1997 werd de grenswaarde van de nuchtere plasmaglucoze verlaagd naar 7,0 mmol/l [Anonymus 1997]. Momenteel beveelt de American Diabetes Association (ADA) het HbA<sub>1c</sub> evenzeer aan als diagnostisch criterium voor diabetes [Boulton 2005]. De WHO heeft in 2011 in haar richtlijnen het HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium toegevoegd, maar alleen in aanvulling op glucosetesten en onder strikte kwaliteitseisen [WHO 2011]. Indien een HbA<sub>1c</sub> van 48 mmol/mol (6,5%) of hoger wordt gevonden, spreekt men ook van diabetes. In afwezigheid van klachten en/of abnormale glucosewaarden moet een tweede, bevestigende meting worden uitgevoerd. De HbA<sub>1c</sub>-bepaling is minder onderhevig aan kortdurende schommelingen dan de glucosespiegel en het HbA<sub>1c</sub> is evenals de glucoseconcentratie een goede voorspeller van het optreden van complicaties, zelfs bij bevollingsonderzoek onder mensen zonder diabetes [Van 't Riet 2012]. Bij mensen bij wie de HbA<sub>1c</sub>-test niet betrouwbaar is, bijvoorbeeld vanwege hemoglobinoopathie of anemie, moet de diagnose op basis van glucosewaarden gesteld worden. Omdat het HbA<sub>1c</sub> de gemiddelde glucosespiegel gedurende

ongeveer de voorafgaande 3 maanden weerspiegelt, is het geen geschikte maat in geval van acute hyperglykemie of snel progressieve diabetes, zoals bij diabetes geïnduceerd door glucocorticoiden, diabetes mellitus type 1 bij kinderen en zwangerschapsdiabetes [Rahbar 1969, Anonymus 2009].

Er zijn verschillende factoren die van invloed zijn op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>, naast de directe invloed van de hoogte van de glucose. Zo varieert de levensduur van erythrocyten bij gezonde mensen. Er bestaat vaak verwarring over de relatie tussen HbA<sub>1c</sub> en anemie. HbA<sub>1c</sub> wordt uitgedrukt als percentage en is dus in essentie onafhankelijk van de hoogte van het Hb. Dat geldt niet als de levensduur van erythrocyten verkort is. Die situatie doet zich voor bij hemolytische anemie, en bij correctie van een aanmaakstoornis, dus een ijzergebreksanemie die wordt behandeld met ijzer of een pernicieuze anemie die wordt behandeld met vitamine B<sub>12</sub>. In de eerste dagen zullen er dan veel jonge cellen bijkomen waardoor het HbA<sub>1c</sub> daalt [Tarim 1999, El-Agouza 2002, Tack 1995]. IJzergebreksanemie op zichzelf leidt echter niet tot een toegenomen aanmaak cq. verkorte levensduur van erythrocyten, dus heeft geen invloed op het HbA<sub>1c</sub>. Ditzelfde geldt voor de anemie bij chronische ziekte.

De mate van glycering bepaalt eveneens de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. Er zijn aanwijzingen dat factoren die glycering beïnvloeden, zoals de inname van acetylsalicylzuur, vitamine C en vitamine E en roken, van invloed zijn op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub> [Camargo 2006, Gulliford 2001]. Over de mate waarin dit gebeurt en de klinische relevantie bestaat nog geen consensus. Daarnaast zijn er aanwijzingen voor het bestaan van een zogenaamde 'glycation gap': mensen hebben een verschillende intrinsieke neiging tot het glyceren van eiwitten [Cohen 2003]. Leeftijd en etniciteit hebben een effect op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub> [Pani 2008]. Bijvoorbeeld mensen met een donkere huidskleur hebben iets hogere HbA<sub>1c</sub>-waarden (0,2 tot 0,3%) dan mensen met een blanke huidskleur.

In de meeste studies identificeert de HbA<sub>1c</sub>-test minder mensen met diabetes dan de nuchtere plasmaglucozewaarde of de 2-uurs plasmaglucozewaarde van een OGTT. In de Nieuwe Hoornstudie werd bij 2753 willekeurig gekozen mensen in de leeftijd van 40 tot 65 jaar uit Hoorn een orale glucosetolerantietest (OGTT) uitgevoerd. Na exclusie van de mensen met bekende diabetes werd bij een afkapwaarde van HbA<sub>1c</sub> = 6,5% een sensitiviteit van 24% en een specificiteit van 99% gevonden voor de diagnose diabetes [Van 't Riet 2010]. Met andere woorden, van alle mensen die op basis van de OGTT diabetes hebben, heeft 24% een HbA<sub>1c</sub>-waarde > 6,5%. Andere studies bevestigden deze bevinding [Cavagnoli 2011, Kramer 2010]. Er is een duidelijke overlap tussen de groepen die met beide methoden worden gediagnosticeerd, maar bij de keuze voor HbA<sub>1c</sub> = 6,5% als afkapwaarde wordt bij een andere groep personen de diagnose diabetes gesteld in vergelijking met de groep gediagnosticeerd door plasmaglucozewaarden.

#### Voordelen van de HbA<sub>1c</sub>-test als diagnosticum

Het voordeel van de HbA<sub>1c</sub>-bepaling is dat deze op ieder moment van de dag kan plaatsvinden, een patiënt hoeft niet nuchter te zijn. Bovendien is de intra-individuele variatie geringer dan van de glucosebepaling en is de invloed van tijdelijke factoren als stress, koorts en bijvoorbeeld alcoholinname eveneens kleiner. Ten slotte zijn de condities rondom de bepaling minder streng; de pre-analytische stabiliteit van HbA<sub>1c</sub> is relatief goed [Little 2007]. Echter, de standaardisatie van de bepaling van het HbA<sub>1c</sub> staat een variatie toe van 7% (www.ngsp.org/news.asp). Zo kan bijvoorbeeld een waarde van 6,5% liggen tussen de 6,0 tot 7,0%.

#### Nadelen van de HbA<sub>1c</sub>-test als diagnosticum

De bepaling van HbA<sub>1c</sub> kan verstoord worden in de aanwezigheid van Hb-varianten zoals thalassemieën [Little 2009]. Hoewel de prevalentie van hemoglobinoopathieën in Nederland relatief laag is, is het in met name de allochtone populatie een reëel probleem. Het duurt relatief lang voordat een hyper-

glykemie ook daadwerkelijk leidt tot een stijging in het HbA<sub>1c</sub>, het stellen van de diagnose diabetes kan daardoor enigszins vertraging op lopen. De kosten van een HbA<sub>1c</sub>-bepaling zijn hoger dan van een plasmagluucose. Een glucometerstrip kost ongeveer 80 eurocent, de bepaling van het plasmagluucose kost ongeveer 1,50 euro en een HbA<sub>1c</sub>-bepaling 4,50 euro.

#### Noot 38 IFG en IGT

Gestoord nuchtere glucose (*impaired fasting glucose*, IFG) en gestoorde glucozetolerantie (*impaired glucose tolerance*, IGT) kunnen als voorstadium van type-2-diabetes worden gezien. Men gebruikt ook wel de term prediabetes (al krijgt minstens de helft van deze mensen nooit diabetes). Ongeveer 30% van de bevolking van 60 jaar en ouder heeft óf een gestoord nuchtere glucose óf een gestoorde glucose-tolerantie. IFG en IGT kunnen ook gecombineerd voorkomen. Naar schatting een-tot-tweederde van de mensen met prediabetes ontwikkelt binnen 6 jaar type-2-diabetes [RIVM 2013, De Vegt 2001]. Het is in beginsel mogelijk om die kans met preventieve maatregelen, zoals leefstijlinterventies, te verlagen en het ontstaan op diabetes uit te stellen of te voorkomen. Gecombineerde leefstijlinterventies gericht op gewichtsverlies, meer lichamelijke activiteit, minder (verzadigd) vet en meer vezels, verminderden bij mensen met een gestoorde glucozetolerantie het risico op de ontwikkeling van type-2-diabetes [Johnson 2013, Tuomilehto 2001, Diabetes prevention program research group 2002].

IGT en IFG zijn geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In Nederlands onderzoek werden personen gescreend op diabetes. Daarnaast werd bij personen IFG en IGT vastgesteld. Na 3 jaar follow-up bleek het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen bij gescreende personen met IFG en IGT niet significant te verschillen van die bij de diabetespatiënten, mogelijk als gevolg van het ontbreken van adequate controle respectievelijk onderbehandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij de personen zonder diabetes [Janssen 2008].

#### Noot 39 Draagbare glucometers

Laboratoriumbepalingen zijn nauwkeuriger dan bepalingen met een draagbare glucometer [Houweling 2005]. Voor de meeste laboratoriumbepalingen geldt een maximale afwijking van 2%; bij de draagbare meters is dat 15%. Alle draagbare glucometers in de huisartsenpraktijk waarbij bloed wordt verkregen door middel van een vingerprik (volbloed), zijn gekalibreerd op bepaling van de glucose plasmawaarde. In Nederland zijn geen strips meer aanwezig die volbloed gekalibreerd zijn. Dit wil zeggen dat een glucosewaarde wordt weergegeven alsof deze in plasma is bepaald. Daarom gelden voor bepalingen verricht met een draagbare glucometer de streefwaarden van veneus plasma.

De nauwkeurigheid van een glucosemeting wordt enerzijds bepaald door de kwaliteit van de glucometer, anderzijds door de gebruiker. In een onderzoek bij 254 patiënten met type-2-diabetes die insuline gebruikten of orale middelen in maximale dosering bleken bij de zelfcontrole bij 24% van de patiënten fouten voor te komen. Het belangrijkste probleem was het gebruik van verlopen of verkeerde glucocestrips en problemen met de glucometer. Vrijwel alle patiënten bleken vragen te hebben over het gebruik van de glucometer [Nijpels 2003].

#### Noot 40 Typen diabetes

De meeste personen die op volwassen leeftijd diabetes ontwikkelen, hebben type-2-diabetes. Het zuiver afbakenen van de diagnose diabetes mellitus type 2 is echter niet altijd eenvoudig. Er is een grote heterogeniteit in presentatie en in pathofysiologie, waarbij soms insulineresistentie en soms bèta-celfalen op de voorgrond staan.

Naast de klassieke auto-immuunmediëerde type 1 diabetes bestaat er een aantal varianten van diabetes die kunnen

lijken op diabetes type 2 maar die een specifieke, eigen benadering behoeven: Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY), latent auto-immune diabetes in adults (LADA) en ketosis-prone diabetes (KPD). Enige alertheid is nodig om deze ziekten te onderscheiden van 'klassieke' diabetes type 2; indien de verdenking op MODY, LADA of KPD ontstaat kan, in overleg met een internist, eventueel aanvullende diagnostiek (antistoffen, genetica) worden verricht. Naar schatting heeft van alle personen met type-2-diabetes 5% eigenlijk MODY en 15% eigenlijk LADA.

MODY is een groep van autosomaal dominant overervende ziekten waarbij een monogenetisch bèta-celdefect in de loop van het leven aanleiding geeft tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte en daarmee het ontstaan van diabetes [Maassen 2001]. Geschat wordt dat 1 à 2 % van de diabetespopulatie een MODY heeft. De meest frequent voorkomende vormen zijn MODY 2 (ten gevolge van een mutatie in het glucokinasegen) en MODY 3 (ten gevolge van een mutatie in het gen voor Hepatocyte Nuclear Factor-1 $\alpha$ ). Diagnostische aanwijzingen dat er mogelijk sprake is van MODY zijn: (1) een diagnose van diabetes op relatief jonge leeftijd (meestal, maar niet noodzakelijkerwijs, vóór het 25<sup>e</sup> levensjaar); (2) een familiehistorie passend bij dominante monogenetische overerving, dat wil zeggen diabetes in minstens 3 generaties waarbij meerdere mensen zijn aangedaan; (3) het ontbreken van insulineresistentiekenmerken zoals obesitas; (4) een initieel makkelijk te behandelen hyperglykemie/afwezigheid van ketoacidose; (5) het ontbreken van autoantistoffen passend bij type-1-diabetes.

Het stellen van de diagnose MODY kan grote therapeutische consequenties hebben. De diagnose MODY 2 is niet geassocieerd met het optreden van langetermijncomplicaties (zodat de patiënt door verzekeraars als een 'gezond' persoon behandeld dient te worden). Patiënten met MODY 3 dienen bij voorkeur primair met sulfonylureumderivaten behandeld te worden.

LADA is feitelijk het langzaam ontstaan van type-1-diabetes op oudere leeftijd (boven de 40 jaar), waarbij het auto-immuunproces veel trager verloopt dan bij de klassieke type-1-diabetes. Hierdoor ontbreekt meestal het klassieke klinische beeld (korte ziekteduur, hyperglykemie, gewichtsverlies en ketonen in de urine). In het algemeen hebben patiënten met LADA een BMI die groter is dan van de doorsnee type 1, maar beduidend minder is dan van de doorsnee type-2-diabetespatiënt. Omdat er feitelijk sprake is van een auto-immuun type-1-diabetes hebben deze patiënten ook een verhoogd risico op andere auto-immuunziekten (zoals hypothyreoïdie) en het ontstaan van ketoacidose. De diagnose kan bevestigd worden door het aantonen van diabetespecifieke autoantistoffen (meestal glutamaatdecarboxylase-antistoffen, anti-GAD) [Pozzilli 2001]. De behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen is doorgaans minder lang effectief dan bij patiënten met type-2-diabetes en insulinetoediening is dan noodzakelijk.

KPD is een vorm van type-2-diabetes waarbij de patiënt zich kan presenteren met een diabetische ketoacidose, om daarna toch vele jaren insuline-onafhankelijk te blijven. Ketoacidose sluit type-2-diabetes dus niet uit. De precieze pathofysiologie is niet duidelijk. KPD komt vooral voor bij patiënten van Afrikaanse origine maar is ook beschreven bij 'Hispanics' (Amerikanen van Spaanse afkomst). Hoewel de kans op ketoacidose bij type-2-diabetes gering is, is de kans dat een nieuwe patiënt die zich met ketoacidose presenteert toch type-2-diabetes heeft vrij hoog. Dit komt door het veel frequenter voorkomen van type-2-diabetes ten opzichte van type-1-diabetes. Om een patiënt met ketoacidose goed te classificeren dienen naast de klinische karakteristieken (familieanamnese, obesitas, leeftijd bij diagnose) ook altijd diabetespecifieke autoantistoffen (zoals anti-GAD) bepaald te worden.

De belangrijkste kenmerken van de verschillende typen diabetes staan in tabel 7.

Tabel 7	Belangrijkste typen diabetes mellitus en klinische kenmerken			
	DM type 1	LADA	MODY	DM type 2
Leeftijd van manifestatie	< 25 jaar	> 40 jaar	< 25 jaar	> 25 jaar (meestal 40-60 jr)
Gewicht	BMI < 27	BMI < 27	BMI < 27	BMI > 27
Erfelijkheid	Zelden	Zelden	Monogenetisch autosomaal dominant	Polygenetisch
Voorkeursbehandeling	Insuline	Insuline	Sulfonylureumderivaten	Metformine

#### Noot 41 Creatinineklaring/nierfunctie/eGFR

Wanneer alleen het serumcreatinine wordt bepaald, bestaat de kans dat de huisarts de nierfunctie niet goed inschat [Kemperman 2002, Ter Wee 2004]. Met de formule van Cockcroft en Gault, die gebruikmaakt van leeftijd, geslacht, gewicht en serumcreatinine, beschikt de huisarts over een redelijk valide methode om een indruk te krijgen van de creatinineklaring, waarbij geen urine hoeft te worden gespaard voor de klassieke formule  $U \times V / P$  ( $U$  = urineconcentratie creatinine in millimol/liter;  $V$  = volume urine in liters;  $P$  = plasma- of serumconcentratie van creatinine in micromol/liter; alles terug te rekenen van 1440 minuten naar minuten).

De cockcroft-gaultformule is als volgt:  $1,23 \times [140 - \text{leeftijd (in jaren)}] \times \text{gewicht (in kg)} / \text{serumcreatinine (in micromol/l; bij vrouwen} \times 0,85)$ . De cockcroft-gaultformule is met name betrouwbaar bij redelijk normale klaringen. Voor een betrouwbare uitslag moet men de creatinineklaring niet bepalen bij intercurrente aandoeningen of onregelde diabetes.

Creatinine wordt zowel via de glomeruli als via de tubuli geklaard. Voor het bepalen van met name de glomerulusfunctie zijn specifieke technieken ontwikkeld, gebruikmakend van het toedienen van externe stoffen zoals I<sub>131</sub>-iothalamaat of inuline. Dit leidt tot het goed kunnen bepalen van de *glomerular filtration rate* (GFR). Uit de resultaten van de Modification of Diet in Renal Disease Study is daar weer een andere formule afgeleid, dit keer niet om de creatinineklaring te schatten, maar om de GFR te schatten (eGFR): de MDRD-formule.

Bij gebruikmaking van een Jaffe-methode voor bepaling van het serumcreatinine is de formule dan:

$$186 \times (\text{serumcreatinine} \times 0,011)^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203}$$

Bij gebruikmaking van een enzymatische methode voor bepaling van het serumcreatinine is de formule:

$$175 \times (\text{serumcreatinine} \times 0,011)^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203}$$

Bij vrouwen wordt dit getal vermenigvuldigd met 0,742; bij het negroïde ras met 1,210.

De daarbij gevonden uitkomst is een waarde, die dan ook nog wordt weergegeven per 1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte, daar waar de gemiddelde volwassene een groter lichaamsoppervlak heeft.

De eGFR geeft dus vrijwel altijd een lagere uitkomst dan de cockcroft-gaultformule en de klassieke creatinineklaring. Daarnaast is de MDRD met name betrouwbaar bij waarden = 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Voor meer gedetailleerde informatie: zie de LTA Chronische nierschade. Binnen deze LTA worden leeftijdsgebonden afkappunten voor normaal en abnormaal beschreven, en wordt eveneens het belang van het meten en de voorspellende waarde van afwijkende albuminewaarden in de urine beschreven.

Verwijzing naar de tweede lijn is volgens de LTA aangewezen bij patiënten < 65 jaar en een eGFR < 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en patiënten > 65 jaar en een eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (en bij patiënten met macroalbuminurie ongeacht de hoogte van de eGFR). Deze benadering maakt een veel gericht inschakelen van de tweede lijn mogelijk [Drion 2011a, Drion 2011b, Drion 2012]. Is de klaring < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, dan is er nierfalen en bestaat er eventueel een indicatie voor nierfunctievervangende behandeling.

#### Noot 42 Albumine/creatinine-ratio

Er bestaat een lichte voorkeur voor bepaling van de albumine/creatinine-ratio boven de albumineconcentratie [Bakker 2004].

#### Noot 43 Simm's classificatie

Het onderzoek met het Semmes-Weinstein-monofilament beschouwt men momenteel als de beste methode voor het identificeren van patiënten met een sensibiliteitsstoornis die kan leiden tot een diabetische voet [Nederlandse Vereniging voor Neurologie 2005] (tabel 8).

#### Noot 44 Neuropathie

Symmetrische distale neuropathie speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van een diabetisch voetulcus. Het verlies van de zenuwfunctie heeft een nadelig effect op de huid, het onderliggende bindweefsel, de bloedvaten en het bot [Nabuurs-Franssen 2002]. Vaak komt tegelijkertijd een distale sensibele en een autonome neuropathie voor, wat leidt tot een – soms niet door de patiënt opgemerkt – sensibiliteitsverlies en een verminderde zweetsecretie, met als gevolg droge voeten met kloofjes en een verhoogde arterioveneuze bloedshunt, resulterend in een warme (!) en droge voet.

#### Noot 45 Educatie

In het algemeen is het effect van voorlichting beter wanneer die gecombineerd wordt met strategieën gericht op gedragsverandering. Daartoe behoren de opvattingen van de patiënt over gezondheid en ziekte, de voor- en nadelen van bepaald gedrag en de uitvoerbaarheid van verandering daarvan in beschouwing te worden genomen. Voorts moet educatie de individuele behoeften en gewoonten van de patiënt respecteren en daarop aansluiten.

Interventies gericht op betrokkenheid van de patiënt zijn effectiever dan interventies alleen gericht op kennisoverdracht. Bij patiënten van allochtone afkomst is ook kennisoverdracht zinvol [Uitewaal 2004a]. Aandacht voor bekrachtiging (*reinforcement*) van de educatie door herhaling of continue

Tabel 8		De indeling in mate van risico is gebaseerd op de gemodificeerde Simm's classificatie
Classificatie	Risicoprofiel	Controlefrequentie
0	Geen SPS of PAV	1 x 12 maanden
1	SPS of PAV	1 x 6 maanden
2	Combinatie van SPS en/of PAV en/of tekenen van lokaal verhoogde druk	1 x 3 maanden
3	Ulcus of amputatie in VG	1 x 1-3 maanden

SPS: sensibiliteitsverlies gemeten met 10-grams Semmes-Weinstein-monofilament; PAV: perifere arteriële vaatstoornis.

educatie is noodzakelijk om het effect te laten beklijven [Norris 2001].

Educatie kan worden gegeven aan individuele personen of in groepsverband. Een systematische review toonde aan dat groepseducatie gericht op zelfmanagement bij mensen met type-2-diabetes het glucosegehalte, de bloeddruk, de BMI en de behoefte aan bloedglucoseverlagende middelen in gunstige zin kunnen beïnvloedende effecten zijn echter sterk wisselend [Deakin 2005]. Weinig studies hebben de langetermijneffecten onderzocht. In Italië werden 800 type-2-diabetespatiënten die langer dan een jaar bekend waren met type-2-diabetes en geen insuline gebruikten op de polikliniek van het ziekenhuis gerandomiseerd naar groepseducatie of individuele educatie. Na 4 jaar waren de klinische, cognitieve en psychologische uitkomsten beter in de groep die groepseducatie had gekregen [Trento 2010].

De in Groot-Brittannië uitgevoerde DESMOND-trial (het programma loopt in Nederland onder het acronym PRISMA) liet na een jaar gunstige effecten zien op gewichtsdaling en stoppen met roken, maar na 3 jaar was dit gunstige effect verdwenen [Davies 2008, Khunti 2012]. De in Nederland ontwikkelde cursus voor mensen met een pas ontdekte diabetes Geen woorden maar daden (*Beyond Good Intentions*) is een combinatie van individuele en groepsbijeenkomsten over een periode van 14 weken. De cursus leidde op korte termijn tot verlaging van de BMI en systolische bloeddruk, ongeacht de intensiteit van de medicamenteuze behandeling. Het effect was 9 maanden later nog aantoonbaar en bleek kosteneffectief [Thoolen 2007, Jacobs-Van der Bruggen 2009].

Een interventie waarbij 'ervaren en getrainde patiënten' recent gediagnosticeerde Nederlandse type-2-diabetespatiënten thuis een aantal keren bezochten om hen te coachen bleek niet effectief, behalve bij de mensen die er weinig vertrouwen in hadden dat ze goed met hun ziekte zouden kunnen omgaan [Van der Wulp 2012].

In een clustergerandomiseerde trial met een follow-up van 24 maanden onder 584 patiënten in Limburg (leeftijd 40 tot 70 jaar, = 5 jaar bekend met type-2-diabetes) werden 18 praktijkondersteuners zeer intensief getraind in *motivational interviewing*, terwijl 15 praktijkondersteuners 'gewone zorg' leverden. De praktijkondersteuners kregen tijdens de interventie ook regelmatig en intensief (totaal > 20 uur) feedback op de wijze van *motivational interviewing*. De resultaten op vetiname en HDL-cholesterol waren negatief, op kennis en *locus of*

*control* positief. Op alle andere parameters werden geen effecten gevonden. De auteurs concluderen dat er vooraansnog onvoldoende onderbouwing is voor aanbeveling van *motivational interviewing* in de diabeteszorg [Heinrich 2010].

In een meta-analyse (34 gerandomiseerde onderzoeken, 5993 patiënten, gemiddeld 52,8 jaar, gemiddeld HbA<sub>1c</sub> 8,5%) werd het effect bestudeerd van door diabetesverpleegkundigen geleide zelfmanagement educatie op de glykemische controle. De gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-verlaging was -0,70% voor de educatiegroep versus -0,21% voor de controlegroep. Het effect was het sterkst bij patiënten > 65 jaar en bij follow-upduur van 1 tot 6 maanden [Tshiananga 2012].

In een Cochrane-review (9 onderzoeken, n = 1359) werd de effectiviteit nagegaan van individuele patiënteducatie (*face-to-face*) vergeleken met routinebehandeling (6 onderzoeken) en groepseducatie (3 onderzoeken). De onderzoeken die de individuele patiënteducatie vergeleken met de routinebehandeling lieten geen significante verbetering van het HbA<sub>1c</sub> zien (*weighted mean difference* (WMD) -0,1%; 95%-BI -0,3-0,1; p = 0,33) over periode van 12 tot 18 maanden. Significantie werd echter wel gevonden in een subgroep van patiënten met een gemiddeld baseline HbA<sub>1c</sub> hoger dan 8% (WMD) -0,3%; 95%-BI -0,5-0,1; p = 0,007). In de onderzoeken die individuele educatie met groepseducatie vergeleken bestond geen significant verschil in reductie van het HbA<sub>1c</sub> (0,03%; 95%-BI -0,02-0,1; p = 0,22). Er werden geen significante verschillen gevonden in de effecten van individuele educatie versus routinebehandeling of groepseducatie op de BMI of bloeddruk. Er waren te weinig studies om een meta-analyse uit te voeren op de effecten van individuele educatie op zelfmanagement van dieet, kennis over diabetes, psychosociale uitkomsten en rookgewoonten [Duke 2009].

#### Noot 46 Influenzavaccinatie

In Nederlands onderzoek (een genest patiëntcontroleonderzoek) onder 9238 personen met diabetes (44% tussen 18 en 65 jaar, 56% van 65 jaar en ouder, 81% met een influenzavaccinatie) werden 192 'cases' vergeleken met 1561 'controles'. Vaccinatie hing samen met 56% reductie van complicaties (95%-BI 36-70%), 54% reductie van ziekenhuisopnames (95%-BI 26-71%) en 58% mortaliteitsreductie (95%-BI 13-80%). Bij mensen die voor het eerst een vaccinatie kregen was het effect iets kleiner dan bij mensen die het jaar tevoren ook gevaccineerd waren [Looijmans-Van den Akker 2006].

**Noot 47** *Diabetes, beroep en verkeer*

In beginsel is er voor patiënten met diabetes geen beletsel voor het uitoefenen van een beroep of het deelnemen aan het verkeer. Dit laatste wordt ook onderschreven in adviezen van de Gezondheidsraad en in Europese richtlijnen. In Nederland is er een klein aantal beroepen (waaronder piloot) waarbij beperkingen worden opgelegd aan diabetespatiënten.

Hoewel diabetespatiënten als groep mogelijk een iets hogere kans op (verkeers)ongevallen hebben is er onvoldoende grond om op basis hiervan de individuele patiënt op voorhand beperkingen op te leggen. Belangrijkste overwegingen voor het opleggen van beperkingen aan diabetespatiënten zijn het risico op (ernstige) hypoglykemie of lichamelijke beperkingen door het optreden van complicaties (met name visusstoornissen zoals cataract en ernstige retinopathie). Het soort werk dat de diabetespatiënt verricht zal uiteraard een rol spelen in het beoordelen van de ongevalsrisico's. Uit Nederlands onderzoek kwam naar voren dat de volgende factoren als 'succesvolle diabetes-gerelateerde gedragingen' met betrekking tot werk kunnen worden aangemerkt: effectieve zelfmanagement activiteiten om hypo- en hyperglykemie op het werk te voorkomen en/of erop te reageren, het informeren van relevante anderen op de werkplek en het met succes onderhandelen met de werkgever over aanpassingen aan de arbeidsomstandigheden [Burda 2012a].

Sleutelfactoren om met diabetes veilig auto te rijden zijn de bekwaamheid van bestuurders te kunnen anticiperen en effectief reageren op (dreigende) hypoglykemie tijdens het autorijden en het informeren en instrueren van medepassagiers [Burda 2012b]. Ter voorkoming van ongelukken in bedrijf of verkeer is het essentieel dat de diabetespatiënt zijn hypoglykemieën voelt aankomen. Bij optreden van een ernstige hypoglykemie in wakkere toestand dient de rijvaardigheid opnieuw beoordeeld te worden. Hypoglykemie-*unawareness* is een reden voor directe beperking van rijbevoegdheid.

Voor verlenging/afgeven van een 'groot rijbewijs' mag de patiënt het laatste jaar geen ernstige hypoglykemie gehad hebben, moet patiënt blijk geven van inzicht in de risico's van hypoglykemie en dient de patiënt bereid te zijn elke twee uur glucosecontrole te verrichten. Er dient een beoordeling door een onafhankelijke internist en een oogheekkundige rapportage plaats te vinden.

Voor meer informatie wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijnmodule Diabetes en Arbeid van de Nederlandse Vereniging voor Arbeid- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) ([nvab.artsennet.nl/Artikel-3/Diabetes-en-Arbeid.htm](http://nvab.artsennet.nl/Artikel-3/Diabetes-en-Arbeid.htm)).

**Noot 48** *Kwaliteit van leven*

In toenemende mate wordt ingezien dat het bij het behandelen van mensen met type-2-diabetes om méér gaat dan om een goede cardiometabole instelling. Zogenaamde *patient reported outcomes* worden beschouwd als waardevolle indicatoren voor de kwaliteit van de zorg [Darzi 2008].

In clustergerandomiseerd onderzoek in 44 huisartsenpraktijken in Groot-Brittannië werd de effectiviteit van een interventie om zelfmanagement te versterken onderzocht. Van de 5599 patiënten hadden er 2546 diabetes, 1634 COPD en 1419 prikkelbaredarmsyndroom. Praktijken werden gerandomiseerd naar wel of niet aanbieden van diverse hulpmiddelen (onder andere schriftelijke informatie, aanwezige lokale voorzieningen). Primaire uitkomstmaat was shared decision-making (*Short Form Healthcare Climate Questionnaire*), zelfredzaamheid (*confidence to undertake the management of chronic disease*) en met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven (EQ-5D). Na 12 maanden follow-up werden op geen van de eindpunten statistisch significante verschillen gevonden tussen patiënten in de interventiepraktijken en die in de controlepraktijken. Controlepraktijken versus interventiepraktijken: shared decision-making 69,1 versus 67,7, verschil -0,47 (95%-BI -2,55-1,61); zelfredzaamheid 71,2 versus 70,4, verschil -0,35

(95%-BI -1,42-0,71); met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven 0,6 versus 0,6, verschil 0,00 (95%-BI -0,02-0,01) [Kennedy 2013].

**Noot 49** *Mortaliteit en kwaliteit van leven*

Het fysieke functioneren en het algemene gevoel van gezondheid, die beide met dezelfde vragenlijst zijn te meten, hangt bij Nederlandse diabetespatiënten in de eerste lijn samen met de totale mortaliteit [Kleefstra 2008]. Enkele jaren later bleek in hetzelfde cohort, maar nu met een follow-up van 9,6 jaar, dat zowel een lagere fysieke als mentale kwaliteit van leven bij type-2-diabetespatiënten ouder dan 75 jaar samenhangt met een hogere totale en cardiovasculaire mortaliteit, zowel bij mannen als vrouwen [Landman 2010b].

**Noot 50** *Comorbiditeit en kwaliteit van leven*

Onderzoek onder 2086 Nederlandse type-2-diabetespatiënten (225 Nederlandse huisartsenpraktijken) met een redelijk goede cardiometabole controle (HbA<sub>1c</sub> = 58 mmol/mol, systolische bloeddruk = 145 mmHg, totaal cholesterol = 5,2 mmol/l; zonder het gebruik van insuline) toonde aan dat hoe meer comorbiditeit iemand heeft, des te slechter het met de gezondheid samenhangende functioneren is. Cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire ziekten hebben ieder hun eigen invloed [Wermeling 2012a].

**Noot 51** *Intensieve zorg en kwaliteit van leven*

Slechts een beperkt aantal grote diabetestrials heeft het effect van intensieve zorg op het functioneren van patiënten en hun kwaliteit van leven onderzocht [Gandhi 2008]. Intensivering van de behandeling door het aanscherpen van de doelstellingen en het voorschrijven van meer medicatie leidde onder Amerikaanse patiënten die al lang bekend waren met type-2-diabetes niet tot negatieve effecten op de kwaliteit van leven, maar wel tot een iets grotere tevredenheid over de verleende zorg [Anderson 2011]. Hetzelfde werd gevonden in de ADDITION-studie in 343 huisartsenpraktijken in Denemarken, Engeland en Nederland onder 3057 door screening ontdekte type-2-diabetespatiënten (40 tot 69 jaar bij screening). Van hen werd de helft behandeld volgens de nationale richtlijnen in de 3 landen en de andere helft volgens een strenger ADDITION-protocol met als streefwaarden een HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol en een bloeddruk < 135/80. In het ADDITION-protocol kreeg iedereen met een cholesterolgehalte > 3,5 mmol/l een statine, iedereen met een bloeddruk > 120/80 mmHg acetylsalicylzuur. Na afloop van de trial waren er geen verschillen tussen de intensief en de minder intensief behandelde groep ten aanzien van algemeen welbevinden, diabetesspecifieke kwaliteit van leven en algemeen functioneren. De intensief behandelde groep was iets meer tevreden over de verleende zorg; een DTSQ-verschil van 0,7 op een schaal van 0 tot 36 [Van den Donk submitted]. Het absolute risico op hart- en vaatziekten nam af bij de 1699 Nederlandse diabetespatiënten uit de eerste lijn bij wie de behandeling werd geïntensiveerd door middel van het Diabetes Zorg Protocol (VitalHealth) ten opzichte van de 1692 die behandeld werden volgens de NHG-Standaard. Op termijn kunnen we daarom een betere kwaliteit van leven verwachten. Op korte termijn kregen zij door de intensivering van de zorg geen slechtere kwaliteit van leven, al waren er wel aanwijzingen dat hun sociaal functioneren enigszins negatief werd beïnvloed [Cleveringa 2010].

**Noot 52** *Compliance*

In een vragenlijstsonderzoek onder 994 patiënten met type-2-diabetes (gemiddelde leeftijd 65 jaar, 54% mannen, 792 patiënten door huisarts behandeld) gaf 44,5% te kennen medicatie te willen slikken totdat alle doelstellingen voor HbA<sub>1c</sub>, bloeddruk en lipiden zijn behaald; 44,2% zei medicatie te willen gebruiken totdat bijwerkingen optreden [Gorter 2011]. In hetzelfde onderzoek bleken patiënten sterk verschillende

voorkeuren te hebben ten aanzien van het volgen van een dieet of meer lichamelijke activiteit. Leefstijl speelde daarbij geen rol [Gorter 2010].

#### Noot 53 Roken

Roken is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten. Methoden om te stoppen met roken staan beschreven in de multidisciplinaire richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en de NHG-Standaard Stoppen met roken [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2012]. De huisarts kan stoppen met roken bevorderen met de minimale interventiestrategie. Hij kan daarbij eventueel gebruikmaken van ondersteunende medicatie. Stoppen met roken vermindert het risico op hart- en vaatziekten op alle leeftijden (zie de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomangementement 2012). Dit effect treedt al op in de eerste 2 tot 3 jaar.

Roken is geassocieerd met een verhoogd risico op type-2-diabetes. In een systematische review werd gevonden dat dit risico hoger was voor zware rokers (= 20 sigaretten per dag: RR 1,61; 95%-BI 1,43-1,80) dan voor minder zware rokers (RR 1,29; 95%-BI 1,13-1,48) [Willi 2007]. Roken is onafhankelijk van BMI en lichaamsbeweging een risicofactor voor type-2-diabetes. In prospectief onderzoek (41.372 personen, leeftijd 25 tot 64 jaar, zonder diabetes of hart- en vaatziekten, follow-up 21 jaar) werden 2770 personen met diabetes gediagnosticeerd [Patja 2005, Orth 2008]. De multifactorieel gecorrigeerde hazard ratio voor > 20 sigaretten per dag was 1,57 (95%-BI 1,34-1,84) voor mannen en 1,87 (95%-BI 1,36-2,59) voor vrouwen [Patja 2005].

#### Noot 54 Fysieke activiteit

Fysieke activiteit heeft een gunstig effect op de glykemische instelling. In een systematische review (18 onderzoeken, n = 794.577) werd de associatie onderzocht van een zittende leefstijl met het risico op diabetes. Personen met de minste lichaamsbeweging hadden in vergelijking met de personen met meer lichaamsbeweging een significant verhoogd risico op diabetes (RR 2,12; 95%-BI 1,61-2,78). Ook het risico op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en sterfte door alle oorzaken was bij hen hoger [Wilmut 2012].

Individuele programmatische bewegingsprogramma's (> 12 weken) vergeleken met geen interventie verlaagden het HbA<sub>1c</sub>. Training gericht op het uithoudingsvermogen (aerobe activiteit) verlaagde HbA<sub>1c</sub> met 0,73% (95%-BI 0,40-1,06). Weerstandstraining (krachttraining) verlaagde het HbA<sub>1c</sub> met 0,57% (95%-BI 0,01-1,14) en combinaties daarvan 0,51% (95%-BI 0,23-0,79). Uit subgroepanalyse bleek dat patiënten die meer dan 2,5 uur per week trinden aanzienlijk meer baat hadden dan zijn die minder trinden (0,89% versus 0,36% verlaging in HbA<sub>1c</sub>). Het geven van een bewegingsadvies alléén, dus zonder daadwerkelijke begeleiding had geen effect op het HbA<sub>1c</sub>. Een combinatie van advies en dieetadvies wel: daling 0,58% (95%-BI 0,43-0,74) [Umpierre 2011].

Naast het effect op de glykemische instelling is fysieke activiteit geassocieerd met een lager risico op hart- en vaatziekten en mortaliteit. Vergeleken met inactieve personen werd de laagste mortaliteit gezien bij personen met matig intensieve lichaamsbeweging: hazard ratio's 0,62 (95%-BI 0,49-0,78) voor sterfte door alle oorzaken en 0,51 (95%-BI 0,32-0,81) voor sterfte door hart- en vaatziekten [Sluik 2012].

Bewegen kan dus zeer gunstige effecten hebben, zeker als het gericht is op het vergroten van het uithoudingsvermogen is en minstens 2,5 uur per week wordt uitgeoefend. Kenmerk van dergelijke matig-intensieve inspanning die even wordt volgehouden, is dat men er licht van gaat hijgen. Voorbeelden van goed doseerbare 'duursport'-activiteiten zijn: wandelen, fietsen en rustig zwemmen. De patiënt zal wellicht moeten starten met slechts 5 tot 10 minuten bewegen per dag. Waarschijnlijk zijn meerdere korte sessies van 10 minuten of meer even nuttig als evenveel tijd/intensiteit in één langere sessie [Nederlandse Diabetes Federatie 2000].

#### Noot 55 Adviezen over bewegen

Alvorens een bewegingsprogramma te starten dat meer inhoudt dan wandelen, moet de huisarts nagaan of er geen (relatieve) contra-indicaties zijn voor bepaalde soorten inspanning, bijvoorbeeld cardiovasculaire aandoeningen of artrose van heup of knieën. Omdat tijdens elke inspanning de bloedglucose zal dalen, moet de patiënt altijd voorzorgsmaatregelen nemen voor opvang van hypoglykemische verschijnselen.

De huisarts inventariseert hoeveel de patiënt beweegt en of hij gemotiveerd is meer te gaan bewegen. De huisarts en de patiënt gaan eventuele medische, psychische en praktische belemmeringen na. Op basis hiervan zoeken zij naar vormen van inspanning die voor de patiënt verantwoord en op lange termijn vol te houden zijn. Een interventie die op deze op motivatie en belemmeringen gebaseerde aanpak aansluit is de *Physician-based Assessment and Counseling for Exercise* (PACE). Hoewel deze interventie in een Nederlands onderzoek even effectief bleek als een bewegingsadvies van de huisarts, leent een gestandaardiseerde aanpak zoals die van PACE zich goed voor taakdelegatie en effectevaluatie [Van Sluijs 2004a, Van Sluijs 2004b].

Om adviezen over lichaamsbeweging op termijn op te volgen is langdurige begeleiding nodig. Gunstige effecten van kortdurende intensieve bewegingsinterventies bij patiënten met type-2-diabetes eppen zonder vervolgsnel weg [Little 2004, Dunstan 2005]. De huisarts kan de patiënt attenderen op de landelijke campagne 30minutenbewegen die sporten en bewegen stimuleert.

#### Noot 56 Gewichtsdeling en diabetes mellitus type 2

Gewichtsdeling is de belangrijkste maatregel om type-2-diabetes te voorkomen. Een gewichtsdeling van 5% of meer verlaagt het risico op type-2-diabetes met meer dan 50% in een populatie met obesitas. Daarnaast levert het de patiënt gezondheidswinst op, in de zin van een verbetering van het risicoprofiel voor hart- en vaatziekten (zie de NHG-Standaard Obesitas). Er is minder onderzoek gedaan naar de effecten van gewichtsverlies bij mensen met manifeste type-2-diabetes. Een systematische review (zonder meta-analyse) hiernaar liet over het algemeen (maar niet consistent) gunstige effecten zien op HbA<sub>1c</sub>, bloedglucose en lipiden [De las Souto-Gallardo 2011].

#### Noot 57 Dieetinterventie

In de UK-Prospective Diabetes Study werden 4209 patiënten na een initiële dieetinterventie gerandomiseerd naar een intensief en een conventioneel behandelde groep en meer dan 9 jaar gevolgd [Turner 1996].

In een inlooperperiode van 3 maanden werden 5102 patiënten maandelijks intensief begeleid door een diëtist. Deelnemers kregen een matig vezelrijk dieet met een laag verzadigd vetgehalte en 50% van de calorieën kwam uit koolhydraten. Mensen met overgewicht kregen het advies af te vallen door een energiebeperkt dieet. Het lichaamsgewicht daalde gemiddeld 5 kg. Daarmee behaalde 17% een glucosegehalte < 6 mmol/l. Na 9 jaar was de nuchtere bloedglucosewaarde bij tweederde van deze mensen gestegen tot > 6 mmol/l, zodat additionele behandeling werd gestart.

Nieuw gediagnosticeerde vrouwelijke type-2-diabetespatiënten hebben een vergelijkbaar eetgedrag met de algemene bevolking. Vrouwelijke diabetespatiënten met hoge scores voor emotioneel eetgedrag lijken nadat de diagnose is gesteld minder goed in staat te zijn om hun eetpatroon te veranderen na het krijgen van dieetadviezen [Van de Laar 2006].

#### Noot 58 Gezonde voeding

In 2006 publiceerde de Gezondheidsraad een rapport waarin richtlijnen werden geformuleerd met betrekking tot gezonde voeding die gelden voor de gehele (volwassen) bevolking. Samenleving komt dit neer op voldoende variatie, ruim en dagelijks gebruik van groente, fruit en volkoren graanproducten,



regelmatig eten van (vette) vis, zo weinig mogelijk verzadigde vetzuren en enkelvoudig trans-onverzadigde vetzuren, beperkt gebruik van suikerhoudende voedingsmiddelen en dranken en dranken met een hoog gehalte aan voedingszuren, beperkte inname van keukenzout en geen of matig alcoholgebruik [Gezondheidsraad 2006]. Er is geen consensus in de literatuur over de wenselijkheid van ofwel een dieet met relatief meer koolhydraten en minder vet (*High Carb, Low Fat*), of juist minder koolhydraten en relatief meer vet (*Low Carb, High Fat*) [Franz 2010, Kirk 2008, Kodama 2009].

#### Noot 59 Voedingssupplementen

Het gebruik van verschillende voedingssupplementen is onderwerp geweest van meerdere systematische literatuuronderzoeken. Volgens een Cochrane-review (n = 23 studies) kunnen omega-3-meervoudig onverzadigde vetzuren bij type-2-diabetespatiënten triglyceriden verlagen, maar hebben ze een ongunstig effect op het LDL-cholesterol [Hartweg 2008]. Een systematische review van zeer matige kwaliteit (geen analyse van kwaliteit en heterogeniteit) vond te weinig kwalitatief goede data voor betrouwbare conclusies [Thomas 2012].

In de ORIGIN-trial werden 12.536 personen met IFG, IGT of diabetes gerandomiseerd naar dagelijks 1 gram omega-3-vetzuren of placebo (follow-up 6,2 jaar). Primaire uitkomstmaat was cardiovasculaire mortaliteit. De incidentie was niet significant verlaagd onder de patiënten die omega-3-vetzuren kregen vergeleken met de controlegroep: 574 patiënten (9,1%) versus 581 patiënten (9,3%); hazard ratio 0,98 (95%-BI 0,87-1,10; p = 0,72). Het gebruik van omega-3-vetzuren had evenmin een significant effect op macrovasculaire gebeurtenissen, sterfte door alle oorzaken of sterfte door aritmieën. De conclusie is dat omega-3-vetzuren het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen niet reduceren bij personen met diabetes of gestoorde glucosetolerantie [Bosch 2012].

Een systematische review (n = 9 studies) naar het effect van vitamine-E-supplementen vond geen effecten van vitamine E in ongeselecteerde patiënten met type-2-diabetes [Suksomboon 2011]. Een Cochrane-review naar de effecten van zinksupplementatie bij type-2-diabetes vond slechts 1 studie en geen effecten van zink [Beletate 2007]. Ook voor het sporenelement vanadium bestaan theorieën dat het een rol speelt in het glucosemetabolisme, maar een systematische review naar de effectiviteit van vanadium bij type-2-diabetes vond geen betrouwbare studies [Smith 2008]. Chroom is een potentieel waardevol supplement als er sprake is van chroomdeficiëntie, maar chroomdeficiëntie is in Nederland uitermate zeldzaam. In een grote systematische literatuurstudie en meta-analyse vond men vergeleken met controles een effect op het HbA<sub>1c</sub> van -0,6% (95%-BI -0,9-0,2) en een effect op nuchtere bloedglucose van -1,1 mmol/l (95%-BI -1,6-0,6) maar geen effecten op lipiden. Vanwege het feit dat de helft van de studies van lage kwaliteit was, er grote heterogeniteit bestond en onvoldoende zicht op de 'chroomstatus' van de deelnemers, moeten deze data met terughoudendheid geïnterpreteerd worden [Balk 2007]. In Nederlands onderzoek bij type-2-diabetespatiënten werd geen verschil gevonden tussen chroomsuppletie en placebo wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub> [Kleefstra 2006, Kleefstra 2007].

Tot slot vond een systematische review naar kanceel een gering effect op het nuchtere bloedglucose. De kwaliteit van deze systematische review was echter dermate laag dat de resultaten niet betrouwbaar zijn [Davis 2011].

#### Noot 60 Streefwaarden HbA<sub>1c</sub> en verschillende patiëntencategorieën

Intensief behandelen van hyperglykemie leidt tot minder microvasculaire complicaties bij zowel nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten als bij personen die al langer diabetes hebben. Er lijkt hierbij geen duidelijke ondergrens te bestaan voor de gewenste streefwaarde. In de UKPDS werden

patiënten na diagnose behandeld met een sulfonylureumderivaat (zo nodig aangevuld met metformine en daarna insuline) of met insuline (eenmaal daags en zo nodig basaal-bolusregime). Bij streven naar nuchtere glucosewaarden < 6 mmol/l (en bij insuline preprandiale waarden van 4 tot 7 mmol/l) traden 25% minder microvasculaire complicaties op na 9 tot 11 jaar behandelen [UK Prospective Diabetes Study Group 1998a].

Uit het UKPDS-positieveinterventieonderzoek blijkt dat patiënten, die tijdens de UKPDS-studie intensief behandeld zijn, jaren later nog steeds een lager risico hebben op het krijgen van zowel micro- als macrovasculaire complicaties. Het positieve effect van een intensieve aanpak direct na de diagnosestelling tot 10 jaar na de diagnose, waarbij wordt gestreefd naar een HbA<sub>1c</sub> < 53 mmol/mol, blijft over een periode van (minstens) 20 tot 25 jaar behouden [Holman 2008].

#### Noot 61 Streefwaarden HbA<sub>1c</sub>

In de Action in diabetes and vascular disease (ADVANCE)-studie werd een intensieve glucoseregulatie met een HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde van 6,5% (48 mmol/mol) vergeleken met een minder intensieve behandeling bij type-2-diabetespatiënten en een verhoogd cardiovasculair risico (reeds doorgemaakte hart- en vaatziekte of minimaal 1 andere risicofactor) (n = 11.140). Patiënten > 55 jaar (58±9) met een diabetesduur van 8±6 jaar en een HbA<sub>1c</sub> van 7,5±1,6% (59±6 mmol/mol) werden gemiddeld 5 jaar op deze manier behandeld. De intensief behandelde groep bereikte een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde van 6,5% (48 mmol/mol), de controlegroep een HbA<sub>1c</sub> van 7,3% (56 mmol/mol). De intensieve behandelgroep had 24% minder microvasculaire complicaties, vooral microalbuminurie kwam minder vaak voor. Er werd geen verschil in macrovasculaire complicaties en sterfte gevonden tussen de groepen [Patel 2008].

In Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)-studie (n = 10.251; gemiddelde diabetesduur 10 jaar; gemiddelde leeftijd 62,2 jaar; baseline HbA<sub>1c</sub> 8,1%) werd een intensieve glucoseregulatie met een HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde van minder dan 6% (42 mmol/mol) vergeleken met een minder intensieve behandeling bij patiënten en een verhoogd cardiovasculair risico (reeds doorgemaakte hart- en vaatziekte of minimaal 2 andere risicofactoren). De studie werd na 3,5 jaar afgebroken omdat er een hogere sterfte in de intensieve behandelingsgroep werd gevonden. De intensief behandelde groep bereikte een gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-waarde van 6,4% (46 mmol/mol), de controlegroep een HbA<sub>1c</sub> van 7,5% (56 mmol/mol) [Gerstein 2008]. Retrospectieve analyse van data uit de ACCORD-studie liet zien dat ernstige hypoglykemie was geassocieerd met een verhoogd sterfterisico in beide armen van de studie. Echter, onder de patiënten die ten minste 1 hypoglykemische episode hadden, was het sterfterisico lager in zulke patiënten in de intensieve behandelgroep dan in de controlegroep. Ernstige hypoglykemieën leken niet het verschil in sterfte tussen de twee studiearmen te verklaren [Bonds 2010].

In de Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)-studie (n = 1791) werd een intensieve glucoseregulatie vergeleken met een minder intensieve behandeling (streefwaarde HbA<sub>1c</sub> was -1,5%; -18 mmol/mol) bij voornamelijk mannen met type-2-diabetes met een gemiddelde leeftijd van 60,4 jaar en een gemiddelde diabetesduur van 11,5 jaar). Zes maanden na start van de studie was het HbA<sub>1c</sub> in de intensieve groep 6,9% (52 mmol/mol) en in de controlegroep 8,4% (66 mmol/mol). Na 5,6 jaar was er geen verschil tussen de groepen wat betreft sterfte, hart- en vaatziekten en microvasculaire complicaties [Duckworth 2009].

Een grote retrospectieve cohortstudie (n = 27.965) onderzocht de medische gegevens van bijna 48.000 Engelse type-2-diabetespatiënten die in de eerste lijn werden behandeld met bloedglucoseverlagende medicatie. Hierbij werd gekeken naar het HbA<sub>1c</sub> en naar macrovasculaire complicaties en sterfte. Hieruit blijkt dat patiënten behandeld met een combinatie van sulfonylureumderivaten en metformine het laagste risico op sterfte hebben bij een HbA<sub>1c</sub> van 7,5% (59 mmol/mol) en in

ieder geval geen verhoogd risico hebben bij een HbA<sub>1c</sub> van 6,9 tot 9,5% (52 tot 81 mmol/mol). Bij insulinegebruik ligt het gebied met het minste sterfterisico bij een hoger HbA<sub>1c</sub> van 7,5 tot 8,0% (58 tot 64 mmol/mol) [Currie 2010].

Uit Nederlands observationeel onderzoek blijkt dat patiënten met gemiddelde diabetesduur 7,7 jaar in de eerste lijn een significant verhoogd sterfterisico hebben bij HbA<sub>1c</sub> > 9% (75 mmol/mol) en dat bij HbA<sub>1c</sub>-waarden < 9% (75 mmol/mol) er weinig verschil in sterfterisico is [Landman 2010c].

Een groot Amerikaans observationeel onderzoek (n = 71.092; gemiddelde leeftijd 71 jaar) laat zien dat diabetescomplicaties en sterfte samen minder vaak voorkomen bij een HbA<sub>1c</sub>-waarde onder de 8% (64 mmol/mol). Alleen bij 80-plussers is dit pas onder de 9% (75 mmol/mol) [Huang 2011].

De conclusie is dat de eerste 10 jaar na diagnose intensieve behandeling bewezen effectief is. Bij langer bestaande diabetes is dit onzeker. Naarmate de diabetesduur langer is zal door progressief bèta-celfalen de diabetes moeilijker te reguleren zijn; bij korte diabetesduur is vaak nog gemakkelijk (zonder hypoglykemie) een scherpe instelling te bereiken. Daarnaast geldt hoe jonger de patiënt bij diagnose, hoe hoger het *life-time* risico op complicaties. Hoewel goede studies bij ouderen ontbreken lijken zij kwetsbaarder voor complicaties van een te strikte diabetesbehandeling zoals hypoglykemie, maar minder kwetsbaar voor de effecten van een hoger HbA<sub>1c</sub>.

#### Noot 62 *Individueel behandelplan*

De opvattingen en wensen van de individuele patiënt en zijn eigen verantwoordelijkheid zijn van belang met betrekking tot de vaststelling en het bereiken van de gewenste streefwaarden en doelen voor zowel gewicht, leefgewoonten, HbA<sub>1c</sub>, bloeddruk als lipiden. Voor het in samenspraak met de patiënt bepalen van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde kan het algoritme (figuur 1) behulpzaam zijn. Het staat vast dat Nederlandse diabetespatiënten onderling aanzienlijk verschillen in hun wensen betreffende het nemen van verantwoordelijkheid bij de bepaling van de individuele streefwaarden [Gorter 2011]. In het behandelplan worden op basis van het individuele risicoprofiel de streefwaarden vertaald in individuele zorgdoelen. Onduidelijk is hoe het individuele behandelplan moet worden vastgelegd en geoperationaliseerd. Bovendien is de (kosten)effectiviteit niet aangetoond.

#### Noot 63 *Kwetsbare ouderen*

Onder kwetsbare ouderen wordt verstaan de groep ouderen van hoge tot zeer hoge leeftijd die veelal chronisch ziek is vanwege lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Er is vrijwel altijd sprake van multiple pathologie. Hierdoor zijn deze patiënten tijdelijk of blijvend niet in staat zelfstandig te functioneren. In de richtlijn Verantwoord diabeteszorg bij kwetsbare ouderen worden aanbevelingen geformuleerd voor een eenduidige, onderbouwde zorg voor deze groep patiënten die zowel thuis als in verzorgings- en verpleeghuizen kan wonen [Vereno 2012a, Vereno 2012b].

#### Noot 64 *Metformine*

**Eigenschappen** Metformine remt de gluconeogenese in de lever en verbetert, mogelijk secundair aan het glucoseverlagende effect, de insulinegevoeligheid. Metformine geeft een lichte daling van LDL-cholesterol en het totale cholesterol.

**Effectiviteit** In een Cochrane-review (12 onderzoeken over metformine versus placebo (n = 1578, leeftijd < 65 jaar) en 3 onderzoeken over metformine versus dieet (n = 914, leeftijd < 65 jaar)) werd een Standardised Mean Difference (SMD) gevonden van metformine versus placebo van -0,97% HbA<sub>1c</sub> (95%-BI -1,25–0,69). SMD van metformine versus dieet was -1,06% HbA<sub>1c</sub> (-1,89–0,22) [Saenz 2005].

**Bijwerkingen** Gastro-intestinale klachten: ongeveer 5% van de gebruikers verdragen niet 1 tablet metformine. Ongeveer 15 tot 20% verdraagt niet de maximale dosering.

Melkzuuracidose: wanneer rekening wordt gehouden met de voor metformine geldende contra-indicaties (bestaande uit nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand en fors alcoholgebruik) is er geen verhoogd risico op de met een hoge mortaliteit gepaard gaande melkzuuracidose. In een systematische review van 176 onderzoeken (ruim 65.000 patiëntjaren) werden in de metforminegroep 0,84 gevallen van melkzuuracidose per 10.000 patiëntjaren gevonden en in de niet-metforminegroep (placebo of non-biguanide) 0,9 gevallen per 10.000 patiëntjaren [Salpeter 2003]. In een systematische review van Bolen et al. werden 8 onderzoeken gevonden die een gering of geen verhoogd risico op melkzuur acidose lieten zien onder metformine gebruikers [Bolen 2007]. Deze bevinding is consistent met die in een andere review [Salpeter 2010].

Effect op optreden van kanker: er zijn aanwijzingen dat metformine het risico op (sterfte door) kanker verlaagt. In een systematische review en meta-analyse (210.892 patiënten in 10 studies (2 RCT's, 6 cohortstudies, 2 patiëntcontroleonderzoeken) werden 11.117 (5,3%) gevallen van incidentie kanker gevonden. Het risico op kanker onder metforminegebruikers was significant lager dan onder niet-metforminegebruikers: gepoolde RR 0,66 (95%-BI 0,49–0,88) voor sterfte door kanker, 0,67 (0,53–0,85) voor incidentie alle kankers, 0,68 (0,53–0,88) voor colorectale kanker, 0,20 (0,07–0,59) voor hepatocellulaire kanker en 0,67 (0,45–0,99) voor longkanker [Noto 2012].

Een andere meta-analyse over de relatie tussen metformine en kanker (11 onderzoeken; 4042 gevallen van kanker en 529 sterfgevallen als gevolg van kanker) liet een relatief risico (RR) zien van 0,69 (95%-BI 0,61–0,79) onder metformine vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie. De omgekeerde associatie was significant voor pancreascarcinoom en hepatocellulair carcinoom en niet-significant voor colon-, mamma- en prostaatacarcinoom [Decensi 2010]. In Nederlands prospectief cohortonderzoek (n = 1353, mediane follow-up 9,6 jaar, gemiddelde leeftijd 68 jaar) werd een associatie gevonden tussen metforminegebruik en lagere sterfte door kanker [Landman 2010a]. Voor patiënten die metformine gebruikten was de hazard ratio voor sterfte door kanker vergeleken met patiënten die geen metformine gebruikten 0,43 (95%-BI 0,23–0,80).

Een recente systematische review (11 RCT's met 398 kankers gedurende 51.681 persoonsjaren) kon bovengenoemde associaties niet bevestigen. Relatieve risico's voor kanker bij personen met metforminemedicatie vergeleken met elke andere behandeling bedroegen: 1,02 (95%-BI 0,82–1,26) in alle studies, 0,98 (95%-BI 0,77–1,23) in een subgroepanalyse van *active-comparator* trials en 1,36 (95%-BI 0,74–2,49) in een subgroepanalyse van placebo/usual care vergelijkende studies [Stevens 2012].

**Contra-indicaties** Nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand, fors alcoholgebruik, intraveneuze toediening van röntgencontrastvloeistof.

Ook een creatinineklaring van < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> is een contra-indicatie voor behandeling met metformine. Bij een klaring < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> moet men vooral bedacht zijn op complicaties tijdens intercurrente ziekten, dan wel op comeditatie waarbij een verslechtering van de nierfunctie optreedt en melkzuuracidose mogelijk is. Metformine kan bij een klaring tussen 30 en 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> worden gecontinueerd, op voorwaarde dat het middel bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie onmiddellijk wordt gestaakt.

**Effecten op morbiditeit en mortaliteit** Een Cochrane-review rapporteerde data van 5 onderzoeken over mortaliteit en morbiditeit. Er waren geen studies die metformine vergeleken met placebo [Saenz 2005]. In de UKPDS-34 (mediane follow-up 10,7 jaar) werd metformine vergeleken met chloorpropamide, glibenclamide en insuline. 342 patiënten met overgewicht behandeld in de intensieve arm van de studie met metformine werden vergeleken met 951 patiënten met overgewicht behandeld in de intensieve arm van de studie met een sulfonylureumderivat of insuline. Behandeling met metformine bleek voordeli-

ger voor elke diabetesgerelateerde uitkomstmaat (RR 78%; 95%-BI 0,65-0,94; NNT = 12) en voor sterfte door alle oorzaken (RR 73%; 95%-BI 0,55-0,97; NNT = 19). Er bestond geen verschil voor diabetesgerelateerde sterfte, myocardinfarct, beroerte, perifere vaatlijden en microvasculaire aandoeningen tussen metformine en andere bloedglucoseverlagende medicatie. De bovengenoemde 342 patiënten in de intensieve arm met metformine (dat wil zeggen snelle toevoeging van metformine aan sulfonyleureumderivaat) vergeleken met 411 patiënten in de controlearm, hadden een risico reductie van 26% voor elk diabetesgerelateerde uitkomstmaat (95%-BI 0,60-0,90; NNT = 10; 95%-BI 6-28), 39% voor diabetesgerelateerde sterfte (95%-BI 0,40-0,95; NNT = 19; 95%-BI 10-124), 32% voor sterfte door alle oorzaken (95%-BI 0,49-0,93; NNT 14; 95%-BI 8-64) en 36% voor myocardinfarct (95%-BI 0,45-0,92; NNT gedurende een periode van ongeveer 10 jaar = 16; 95%-BI 9-73). Gepoolde data van de 4 andere studies brachten geen significante verschillen aan het licht tussen metformine en andere bloedglucoseverlagende medicatie voor sterfte door alle oorzaken en ischemische hartziekten.

In een review werden 6 onderzoeken gevonden (n = 11.385) waarin een significante risicoreductie van cardiovasculaire mortaliteit werd aangetoond (gepoolde OR 0,74; 95%-BI 0,62-0,89). In 9 onderzoeken (n = 13.046) was de gepoolde OR voor sterfte door alle oorzaken niet significant (0,81; 95%-BI 0,60-1,08). Gepoolde OR voor cardiovasculaire morbiditeit van 7 onderzoeken (n = 11.986) was ook niet significant (0,85; 95%-BI 0,69-1,05) [Selvin 2008].

#### Noot 65 Sulfonyleureumderivaten

*Eigenschappen* Sulfonyleureumderivaten bevorderen de afgifte van insuline uit de bètacellen waardoor de glucosewaarde daalt en de glucosetoxiciteit vermindert. Sulfonyleureumderivaten stimuleren insulinesecretie door ATP-sensitieve kaliumkanalen op de bètaceel te inhiberen. Deze kanalen zijn echter ook in myocardweefsel en glad spierweefsel in de bloedvaten aanwezig waar inhibitie van deze kanalen kan leiden tot ongunstige cardiovasculaire effecten. Gliclazide onderscheidt zich van de andere sulfonyleureumderivaten doordat het een selectieve werking heeft op de kaliumkanalen van de bètacellen in de afvlesklier, en dus niet op de kanalen in myocardweefsel en glad spierweefsel [Abdelmoneim 2012, Seino 2012].

*Effectiviteit* Een meta-analyse (11 onderzoeken) vergeleek sulfonyleureumderivaten met placebo en/of dieet. De weighted mean difference (WMD) van HbA<sub>1c</sub> was 1,52% (95%-BI -1,75-1,28) in het voordeel van sulfonyleureumderivaten [Bolen 2007]. Slechts 3 onderzoeken hadden een follow-up = 24 weken. De langste studie duurde 15 maanden, vergeleek glipizide (n = 15) met placebo (n = 15) en liet een WMD zien van 0,9% in het voordeel van glipizide.

*Bijwerkingen* Effect op lichaamsgewicht: een review rapporteerde uit 3 UKPDS-artikelen een gewichtstoename van sulfonyleureumderivaten ten opzichte van metformine van 2 kg (follow-up 10 jaar). In een subgroep analyse van obese patiënten werd in een Cochrane-review een Standardised Mean Difference (SMD) in het voordeel van metformine gevonden: BMI -0,58 (95%-BI -1,00-0,16) [Saenz 2005].

Hypoglykemieën: cijfers over het optreden van hypoglykemieën lopen uiteen. In gerandomiseerd onderzoek onder 248 personen met diabetes mellitus type 2 die gedurende 5 jaar werden behandeld met gliclazide, glibenclamide of glipizide bedroeg de incidentie respectievelijk 2,3%, 8,3% en 4,6% [Harrower 1994]. In de UK-Prospective Diabetes Study, waarin 2520 nieuwe patiënten met diabetes 3 jaar werden gerandomiseerd naar behandeling met dieet, chlorpropamide, glibenclamide of insuline was de incidentie van ernstige hypoglykemieën respectievelijk 0,2%, 0,4%, 1,3% en 1,4% [UK Prospective Diabetes Study Group. 1995].

In het GUIDE-onderzoek (n = 845, follow-up 27 weken), waarin men het HbA<sub>1c</sub> en het aantal hypoglykemische episodes

onderzocht van eenmaal daags gliclazide MR 30 tot 120 mg of glibenclamide 6 mg als monotherapie of in combinatie met metformine of een alfa-glucosidaseremmer, was de incidentie van hypoglykemie (bloedglucose < 3 mmol/l) respectievelijk 3,7% en 8,9% (p = 0,003) [Schernthaner 2004].

Hypoglykemieën blijken vooral voor te komen bij oudere patiënten, verminderde nier- of leverfunctie, ongewone lichamelijke belasting en verminderde of onregelmatige voedselinname.

Glibenclamide wordt niet geadviseerd vanwege de relatief grote kans op hypoglykemieën. In een systematische review werd gevonden dat glibenclamide was geassocieerd met 83% groter risico op het ervaren van ten minste 1 hypoglykemische episode vergeleken met andere sulfonyleureumderivaten (RR 1,83; 95%-BI 1,35-2,49) [Gangji 2007].

In een meta-analyse (25 onderzoeken) werd gevonden dat gliclazide was geassocieerd met een lager risico op het optreden van hypoglykemieën vergeleken met andere sulfonyleureumderivaten [Schopman submitted]. Hypoglykemieën (glucose = 3,1 mmol/l of = 2,8 mmol/l) traden op bij respectievelijk 10,1% (95%-BI 7,3-13,8%) en 5,9% (95%-BI 2,5-13,4%) van de diabetespatiënten onder behandeling van een sulfonyleureumderivaat. Ernstige hypoglykemieën kwamen voor bij 0,8% (95%-BI 0,5-1,3%) van de patiënten. Hypoglykemieën met glucosewaarde = 3,1 mmol/l en ernstige hypoglykemieën traden minder frequent op onder behandeling met gliclazide: respectievelijk bij 1,4% (95%-BI 0,8-2,4%) en 0,1% (95%-BI 0-0,7%) van de patiënten.

Een observationele studie met 2 jaar follow-up bevestigde dat ernstige hypoglykemieën zeer zeldzaam zijn bij gliclazidegebruik [Drouin 2004]. Ook tijdens vasten lijkt gliclazide van de verschillende sulfonyleureumderivaten het meest veilig [Aravind 2011].

*Contra-indicaties* Ernstige nier- of leverfunctiestoornis: voor gliclazide wordt geen dosisreductie geadviseerd bij gestoorde nierfunctie met  $\text{eGFR} > 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Patiënten met verminderde nierfunctie hebben een verhoogd risico op hypoglykemieën vanwege verminderde klaring van insuline en gestoorde renale gluconeogenese. Bij een verminderde nierfunctie vermindert de klaring van sulfonyleureumderivaten of hun metabolieten hetgeen tot dosisverlaging van deze middelen noopt.

In de *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guideline for Diabetes and Chronic Kidney Disease* wordt gesteld dat voor gliclazide geen dosisaanpassing nodig is bij verslechterende nierfunctie [National Kidney Foundation 2013]. Weliswaar wordt gliclazide voor ongeveer tweederde renaal geklaard, maar het actieve gliclazide wordt grotendeels omgezet in de lever in inactieve metabolieten. Slechts 1% of minder wordt onveranderd uitgescheiden door de nieren.

*Effecten op morbiditeit en mortaliteit* In een systematische review (data uit de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)) werd van glibenclamide geen effect aangetoond op sterfte door alle oorzaken, cardiovasculaire morbiditeit of kwaliteit van leven [Bolen 2007]. Met betrekking tot een gecombineerd microvasculair eindpunt (retinopathie en nefropathie) werd een risicoreductie gevonden van 0,66 (95%-BI 0,47-0,93) in het voordeel van glibenclamide vergeleken met de controlegroep (dieet).

In de UKPDS hadden type-2-diabetespatiënten die intensieve behandeling kregen met glibenclamide of insuline een lager risico op microvasculaire complicaties dan patiënten die conventionele therapie (dieet) kregen. Gedurende 10 jaar post-trial follow-up van de UKPDS, waarin geen pogingen werden ondernomen de oorspronkelijk toegewezen behandeling te handhaven, werd een aanhoudende reductie voor alle diabetesgerelateerde eindpunten in de sulfonyleureumgroep gevonden (9%; p = 0,04) en voor microvasculaire aandoeningen (24%; p = 0,001). Maar ook werd een risicoreductie geobserveerd in het optreden van myocardinfarct (15%; p = 0,01) en sterfte door

alle oorzaken (13%;  $p = 0,007$ ) [Holman 2008]. Voordelen van de aanvankelijke intensieve behandeling bleven kennelijk bestaan ondanks het verdwijnen van het verschil in  $HbA_{1c}$  tussen de intensieve en conventionele therapiegroep, het zogenaamde *legacy effect*.

In Deens onderzoek werden 107.806 personen (waarvan 9607 met een doorgemaakt myocardinfarct) gevolgd die tussen 1997 en 2006 een sulfonyleureumderivaat of metformine kregen (mediane follow-up 3,3 jaar) [Schramm 2011]. Sterfte door alle oorzaken, cardiovasculaire mortaliteit en samengesteld eindpunt (myocardinfarct, beroerte, cardiovasculaire sterfte) werden onderzocht bij diabetespatiënten met of zonder eerder doorgemaakt myocardinfarct. Vergeleken met metformine waren sulfonyleureumderivaten bij patiënten zonder doorgemaakt myocardinfarct geassocieerd met verhoogde sterfte door alle oorzaken (glimpepiride HR 1,32; 95%-BI 1,24-1,40, glibenclamide HR 1,19; 95%-BI 1,11-1,28, glipizide HR 1,27; 95%-BI 1,17-1,38, tolbutamide HR 1,28; 95%-BI 1,17-1,39). Bij personen met eerder doorgemaakt myocardinfarct werd gevonden: glimepiride HR 1,30; 95%-BI 1,11-1,44, glibenclamide HR 1,47; 95%-BI 1,22-1,76, glipizide HR 1,53; 95%-BI 1,23-1,89, tolbutamide HR 1,47; 95%-BI 1,17-1,84). Resultaten voor gliclazide (HR 1,05; 95%-BI 0,94-1,16 en HR 0,90; 95%-BI 0,68-1,20) voor respectievelijk patiënten zonder en met doorgemaakt myocardinfarct waren niet significant verschillend van die van metformine. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor cardiovasculaire mortaliteit en voor het samengestelde eindpunt.

Een eerdere Deense analyse en een Italiaanse studie rapporteerden overeenkomstige bevindingen [Johnsen 2006, Monami 2007].

In retrospectief cohortonderzoek bij 11.274 type-2-diabetespatiënten met een ischemische hartziekte in de voorgeschiedenis was het gebruik van glibenclamide geassocieerd met een significant hoger risico op een met acuut coronair syndroom gerelateerde ziekenhuisopname of sterfte vergeleken met gliclazide [Abdelmoneim 2013]. De conclusie is dat monotherapie met glimepiride, glibenclamide, glipizide en tolbutamide geassocieerd lijkt met een verhoogd risico op sterfte en cardiovasculair risico in vergelijking met metformine. Gliclazide heeft in dit opzicht een gunstiger profiel dan de andere sulfonyleureumderivaten. De ADVANCE-studie liet een significant gunstig effect zien van gliclazide op het optreden van het primaire eindpunt (gecombineerde macrovasculaire (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) en microvasculaire gebeurtenissen (nieuwe of verslechterende nefropathie, retinopathie)) [Patel 2008]. Er werd geen significante reductie gevonden van macrovasculaire gebeurtenissen afzonderlijk maar een bescheiden gunstig effect kon niet worden uitgesloten [Patel 2008, Zoungas 2009].

**Conclusie** Er zijn in Nederland vier sulfonyleureumderivaten beschikbaar: gliclazide, tolbutamide, glimepiride en glibenclamide. Glibenclamide wordt niet meer geadviseerd voor te schrijven wegens verhoogd risico op hypoglykemieën in vergelijking met de overige sulfonyleureumderivaten.

Samenvattend hebben de volgende overwegingen er toe geleid om gliclazide aan te bevelen als sulfonyleureumderivaat van eerste keus:

- gliclazide verlaagt de glucosespiegel ten minste vergelijkbaar effectief met andere sulfonyleureumderivaten;
- gliclazide veroorzaakt minder hypoglykemieën dan glimepiride en glibenclamide;
- van gliclazide is aangetoond dat het de kans op het optreden van microvasculaire complicaties reduceert;
- gliclazide is in ieder geval in observationele studies geassocieerd met een lager risico op cardiovasculaire mortaliteit en sterfte door alle oorzaken dan de overige sulfonyleureumderivaten;
- voor gliclazide is geen dosisaanpassing nodig bij verslechterende nierfunctie. Gliclazide is veilig toepasbaar bij de

oudere mens met verminderde nierfunctie; tolbutamide zou in dat geval ook overwogen kunnen worden, maar de KDOQI-richtlijn adviseert tolbutamide niet voor te schrijven bij verdere (fors) verslechterende nierfunctie.

Het is aannemelijk dat de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel tussen gliclazide 80 mg en gliclazide MR 30 mg niet verschillen. In dubbelblind gerandomiseerd onderzoek ( $n = 800$ ) werd gliclazide eenmaal daags (30 tot 120 mg) vergeleken met 2 maal daags gliclazide (hoeveelheid 80 tot 320 mg per dag). Na 10 maanden bleken beide toedieningswijzen vergelijkbaar effectief (non-inferiority test, equivalentielimiet gesteld op 0,5%):  $HbA_{1c}$ -verschil 0,08% (significant lager dan de equivalentielimiet;  $p < 0,001$ ) [Drouin 2000]. Vergelijkbare resultaten werden gevonden wat betreft de nuchtere glucosewaarde. Verder waren de incidenties van hypoglykemieën voor beide gliclazide regimes laag en verschilden niet onderling.

#### Noot 66 Repaglinide

**Eigenschappen** Repaglinide (behorend tot de groep van de meglitiniden of kortwerkende insulinesecretagogen) stimuleert de afgifte van insuline door de  $\beta$ -cellen, doordat het de adenosine-tri-fosfaat (ATP)-afhankelijke kaliumkanalen in het  $\beta$ -celmembranen sluit. Repaglinide werkt snel en kort in vergelijking met sulfonyleureumderivaten. Bij innamen vlak voor de maaltijd treedt het stimulerende effect op de insulinesecretie vooral tijdens de maaltijd op. Daardoor zijn de postprandiale glucosewaarden laag [Gorter 2012].

**Effectiviteit** In een Cochrane-review (11 onderzoeken waarin repaglinide en nateglinide werden vergeleken met placebo) werden reducties in het  $HbA_{1c}$ -percentage gevonden van 0,1% tot 2,1% voor repaglinide. Vergeleken met metformine had repaglinide (na 1 jaar) een vergelijkbaar effect op verlaging van het  $HbA_{1c}$  (respectievelijk 0,9% en 0,8%) [Black 2007]. Vergeleken met sulfonyleureumderivaten werd in een meta-analyse een vergelijkbaar verschil gevonden wat betreft reductie van het  $HbA_{1c}$  (0,06%; 95%-BI -0,18%-0,30) [Bolen 2007].

**Bijwerkingen** Effect op lichaamsgewicht, hypoglykemieën: de bijwerkingen van repaglinide komen overeen met die van sulfonyleureumderivaten, inclusief gewichtstoename en hypoglykemieën [Gorter 2012, Rutten 2001].

**Contra-indicaties** Repaglinide wordt vooral via de gal wordt uitgescheiden. Diabetespatiënten met een klaring  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> kunnen derhalve veilig repaglinide gebruiken, mits voorzichtig gedoseerd in verband met de vertraagde eliminatie. Bij creatinineklaring 10 tot 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>: startdosis halveren.

**Effecten op morbiditeit en mortaliteit** Er is geen bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

#### Noot 67 Acarbose

**Eigenschappen** Acarbose vertraagt de afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden.

**Effectiviteit** Acarbose verlaagt het  $HbA_{1c}$ -percentage vergeleken met placebo met -0,77% (95%-BI -0,94–0,60) (2194 patiënten, onderzoeksduur 24 weken of langer). Metaregressieanalyses toonden aan dat het effect op  $HbA_{1c}$ -daling sterker was naarmate de baselinewaarden hoger waren [Van de Laar 2005].

Vergeleken met sulfonyleureumderivaten geeft acarbose een niet-statistisch significant geringere  $HbA_{1c}$ -verlaging (0,26%; 95%-BI -0,12–0,64). In 1 onderzoek werd acarbose direct met metformine vergeleken. Er werd geen significant verschil tussen beide middelen gevonden (-0,25%, 95%-BI -0,61–0,11) [Hoffmann 1997].

**Bijwerkingen** Effect op lichaamsgewicht: in een meta-analyse ( $n = 977$ ) werden geen significante verschillen gevonden tussen acarbose en placebo wat betreft effecten op het gewicht: -0,30 kg; 95%-BI -0,78–0,17). Effecten op het gewicht van acarbose zijn gunstiger dan die van sulfonyleureumderivaten en thiazolidinedionen en vergelijkbaar met dat van metformine [Van de Laar 2005, Bolen 2007].

Hypoglykemieën: deze treden niet op [Van de Laar 2005].

Gastro-intestinale klachten: gastro-intestinale klachten (flatulentie, buikpijn en diarree) vormen de belangrijkste bijwerking van acarbose (RR 1,8; 95%-BI 1,5-2,2); 3 studies, 1442 patiënten [Van de Laar 2005].

**Contra-indicaties** Ernstige nierfunctiestoornis.

**Effecten op morbiditeit en mortaliteit** Er is geen bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

#### Noot 68 Dipeptidyl peptidase-4-remmers

**Eigenschappen** DPP-4-remmers remmen de afbraak van incretinehormonen door het enzym DPP-4 waardoor de plasmaconcentraties van GLP-1 en GIP stijgen. Dit resulteert in een glucoseafhankelijke verhoging van de insulinesecretie door de bètacellen en remming van de glucagonafgifte door de alfacellen.

**Effectiviteit** In een Cochrane-review (6 RCT's) was het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> -0,7% (95%-BI -0,8-0,6) lager in de sitagliptinegroep en 0,6% (95%-BI -0,7-0,5) lager in de vildagliptinegroep vergeleken met de placebogroep [Richter 2008]. Een RCT vergeleek saxagliptine (2,5, 5 of 10 mg) toegevoegd aan metformine met placebo toegevoegd aan metformin [DeFronzo 2009]. Na 24 weken waren de verschillen in HbA<sub>1c</sub>-percentage (95%-BI) -0,73% (-0,92-0,53), -0,83% (-1,02-0,63) en -0,72% (-0,91-0,52) voor respectievelijk 2,5 mg, 5 mg, en 10 mg ten gunste van saxagliptine.

DPP-4-remmers geven minder HbA<sub>1c</sub>-verlaging dan metformine. Een RCT (metformine versus sitagliptine, follow-up 24 weken) liet een verschil zien van 0,47% (95%-BI 0,24-0,7) ten gunste van metformine [Goldstein 2007]. Vildagliptine versus metformine monotherapie liet geen significant verschil in HbA<sub>1c</sub>-verandering zien (0,11%; 95%-BI -0,08-0,29) [Schweizer 2009].

Vergeleken met sulfonyleureumderivaten zijn DPP-4-remmers vergelijkbaar effectief in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub>. Een RCT vergeleek sitagliptine 100 mg met glipizide 5 tot 20 mg (beide middelen toegevoegd aan metformine). Er was geen verschil in HbA<sub>1c</sub>-verlaging tussen de groepen (0,05%; 95%-BI -0,07-0,17) [Nauck 2007]. Ander gerandomiseerd onderzoek liet een vergelijkbare resultaat zien: geen verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen vildagliptine- en gliclazidemonotherapie (0,13%; 95%-BI -0,06-0,33); follow-up 104 weken [Foley 2009]. In 1 studie werd geen verschil gevonden in HbA<sub>1c</sub>-verlaging tussen behandeling met vildagliptine en acarbose (0,1%; 95%-BI -0,3-0,1) [Pan 2008].

Wat betreft linagliptine werd in placebogecontroleerd onderzoek (combinatietherapie linagliptine/metformine versus placebo/metformine; n = 701, follow-up 24 weken; uitgangswaarde HbA<sub>1c</sub> was 8,1%) een HbA<sub>1c</sub>-verlaging gevonden van 0,49% tegenover een HbA<sub>1c</sub>-stijging van 0,15% in de placebogroep (p < 0,0001) [Taskinen 2011]. Vergelijkbaar resultaten werden gevonden voor combinatietherapie met metformine/sulfonyleureumderivaat [Owens 2011] en in vergelijking met placebo [Del Prato 2011].

In een systematische review (19 studies; 7136 patiënten gerandomiseerd naar DPP-4-remmer, 6745 patiënten naar andere bloedglucoseverlagende medicatie) werden DPP-4-remmers vergeleken met metformine monotherapie of met metformine gecombineerd met een sulfonyleureumderivaat, pioglitazon, een GLP-1-receptoragonist of insuline [Karagiannis 2012]. Primaire uitkomstmaat was de verandering in het HbA<sub>1c</sub>. Vergeleken met metforminemonotherapie gaven DPP-4-remmers een minder sterke HbA<sub>1c</sub>-daling: weighted mean difference 0,20 (95%-BI 0,08-0,32). DPP-4-remmers reduceerden het HbA<sub>1c</sub> minder sterk dan GLP-1-agonisten (0,49; 95%-BI 0,31-0,67) en vergelijkbaar met pioglitazon (0,09; 95%-BI -0,07-0,24) en lieten geen voordeel zien ten opzichte van sulfonyleureumderivaten (RR ten gunste van sulfonyleureumderivaten: 1,06; 95%-BI 0,98-1,14).

Er is geen bewijs voor effectiviteit van DPP-4-remmers op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit. Er is geen bewijs voor effecten van DPP-4-remmers op kwaliteit van leven [Gorter 2012].

**Bijwerkingen** Effect op lichaamsgewicht: sitagliptine en vildagliptine geven vergeleken met placebo enige gewichtstoename (95%-BI) van respectievelijk 0,7 kg (0,3-1,1) en 0,8 kg (0,2-1,3). Vergeleken met glipizide gaf sitagliptine gewichtsdaling van -2,5kg (95%-BI -3,1-2,0). Metformine gaf meer gewichtsdaling dan sitagliptine [Richter 2008].

Vergeleken met metformine gaven DPP-4-remmers een gewichtstoename (weighted mean difference (WMD) 1,5; 95%-BI 0,9-2,11). DPP-4-remmers hadden een gunstiger effect op het gewicht dan sulfonyleureumderivaten (-1,92; 95%-BI -2,34-1,49) en pioglitazon (-2,96; 95%-BI -4,13-1,78) maar ongunstiger in vergelijking met GLP-1-receptoragonisten (1,56; 95%-BI 0,94-2,18) [Karagiannis 2012].

Hypoglykemieën: ernstige hypoglykemieën werden niet gezien onder behandeling met DPP-4-remmers. De Cochrane-review liet geen significante verschillen zien tussen sitagliptine en vildagliptine vergeleken met andere orale bloedglucoseverlagende middelen [Richter 2008]. Eén onderzoek rapporteerde minder hypoglykemieën (5%) met sitagliptine dan met glipizide (32%) [Nauck 2007]. Hypoglykemieën onder behandeling met saxagliptine kwamen even frequent voor als onder placebobehandeling bij toevoeging aan TZD-monotherapie (3,4% respectievelijk 3,8%) [Hollander 2009].

**Infecties: infecties** (nasopharyngitis, bovenste luchtweginfecties, urineweginfecties) traden significant vaker op bij sitagliptine (RR 1,15; 95%-BI 1,02-1,31) dan bij andere orale middelen. Voor vildagliptine was het risico op infecties niet significant verhoogd (RR 1,04; 95%-BI 0,87-1,24) [Richter 2008]. Oedeem werd vaker gerapporteerd in de saxagliptinegroep (5 mg) (8,1%) dan in de saxagliptinegroep (2,5 mg) (3,1%) of placebogroep (4,3%) bij toevoeging aan TZD-monotherapie [Hollander 2009].

In de Karagiannis-review werden geen associaties gevonden met een verhoogd risico op nasopharyngitis (1,06; 95%-BI 0,95-1,19, bovensteluchtweginfecties (1,0; 95%-BI 0,83-1,22) of urineweginfecties (0,86; 95%-BI 0,51-1,45) vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie [Karagiannis 2012].

**Contra-indicaties** Leverfunctiestoornis, ernstig hartfalen (vildagliptine, saxagliptine).

**Nierfunctiestoornis:** voor sitagliptine is de aanbevolen dosering bij eGFR 30 tot 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> 50 mg eenmaal per dag, bij eGFR 10 tot 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> is dat 25 mg eenmaal per dag. Vildagliptine wordt bij eGFR 10 tot 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wegens het ontbreken van gegevens ontraden. Voor saxagliptine is bij eGFR 10 tot 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de aanbevolen dosering 2,5 mg eenmaal per dag. Nierfunctiestoornis is geen contra-indicatie voor linagliptine.

**Effecten op morbiditeit en mortaliteit** Er is geen bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

#### Noot 69 Glucagon-like peptide-1-(GLP-1)-receptoragonisten

**Eigenschappen** GLP-1-receptoragonisten zijn eiwitten waarvan de aminozuurvolgorde een gedeeltelijke overlap vertoont met die van GLP-1. GLP-1-receptoragonisten binden zich aan de GLP-1-receptor en activeren deze. Hierdoor wordt de secretie van insuline door bètacellen op een glucoseafhankelijke basis verhoogd en de glucagonafgifte door alfacellen onderdrukt. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte. De normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie worden niet verminderd. Voorts bevorderen GLP-1-receptoragonisten het verzadigingsgevoel en vertragen de maagontlediging.

In specifieke situaties overlegt de huisarts met de internist ter beoordeling van een eventuele indicatie voor behandeling met een GLP-1-receptoragonist. Therapie met een GLP-1-receptoragonist wordt uitsluitend voorged aan patiënten met

een BMI = 35 kg/m<sup>2</sup> en bij wie de glucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat en die geen insuline gebruiken.

**Effectiviteit** GLP-1-receptoragonisten geven een HbA<sub>1c</sub>-daling van ongeveer 1%. Een Cochrane-review (17 RCT's, 6899 patiënten, meeste onderzoeken met follow-up van 26 weken) toonde aan dat GLP-1-receptoragonisten een HbA<sub>1c</sub>-daling gaven van ongeveer 1% vergeleken met placebo [Shyangdan 2011]. Een RCT (n = 223, baseline HbA<sub>1c</sub>-waarden 7,8 tot 7,9±0,1%, follow-up 24 weken) demonstreerde een significante HbA<sub>1c</sub>-daling van respectievelijk -0,9±0,1% (10 µg exenatidegroep), -0,7±0,1% (5 µg exenatidegroep) en -0,2±0,1% (placebo) [Moretto 2008].

Een systematische review werd gevonden met liraglutide [Neumiller 2009]. Een RCT (n = 746, follow-up 52 weken) vergeleek liraglutide 1,2 mg of liraglutide 1,8 mg en glibepride 8 mg als monotherapie. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-daling was significant groter met liraglutide: liraglutide 1,2 mg versus glibepride -0,33% (95%-BI -0,53--0,13); liraglutide 1,8 mg versus glibepride -0,62% (95%-BI -0,83--0,42). HbA<sub>1c</sub>-verlaging met liraglutide 1,8 mg was significant groter dan met liraglutide 1,2 mg (-0,29%; 95%-BI -0,50--0,09).

In een review (3 onderzoeken) werd exenatide 10 µg vergeleken met verschillende insulinerregimes toegevoegd aan metformine en een sulfonylureumderivaat [Norris 2009]. Geïsoleerde data over het effect op het HbA<sub>1c</sub> lieten geen significant verschil zien tussen exenatide en insuline (-0,04%; 95%-BI -0,14--0,06). In een andere review (5 onderzoeken) werden geen separate analyses voor exenatide of liraglutide verricht [Monami 2009]. Er werden geen significante verschillen gevonden in HbA<sub>1c</sub>-verandering tussen exenatide of liraglutide versus insuline.

Exenatide 2 mg eenmaal per week en liraglutide 1,8 mg 1 maal daags reduceerden het HbA<sub>1c</sub> respectievelijk 0,2% en 0,24% meer dan insuline glargine. Exenatide 2 mg 1 maal per week gaf een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling dan exenatide 10 µg 2 maal daags. Liraglutide 1,8 mg verlaagde het HbA<sub>1c</sub> 0,33% meer dan exenatide 10 µg 2 maal daags. Liraglutide leidde tot vergelijkbare HbA<sub>1c</sub>-daling als sulfonylureumderivaten maar gaf een sterkere daling dan sitagliptine. De bètacelfunctie verbeterde op GLP-1-receptoragonisten maar deze verbetering persisteerde niet na staken van de behandeling [Shyangdan 2011].

In een review werden GLP-1-receptoragonisten en DPP-4-remmers toegevoegd aan metformine onderzocht. Liraglutide en langwerkend exenatide lieten een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling zien dan kortwerkend exenatide en DPP-4-remmers. Toegevoegd aan metformine gaven GLP-1-receptoragonisten een gewichtsdaling en werd bij toevoeging van DPP-4-remmers aan metformine geen gewichtsverandering waargenomen [Deacon 2012].

**Bijwerkingen** Effect op lichaamsgewicht: vergeleken met placebo induceren GLP-1-receptoragonisten een gewichtsafname van circa 2 kg. Zowel exenatide als liraglutide geven een grotere gewichtsafname dan andere bloedglucoseverlagende medicatie [Shyangdan 2011]. Vergeleken met placebo induceren GLP-1-receptoragonisten een gewichtsafname van 0,7 tot 2,5 kg. Vergeleken met sulfonylureumderivaten was het gewicht onder behandeling met GLP-1-receptoragonisten 3,2 kg lager, vergeleken met insuline 3,3 tot 6,0 kg lager [Gorter 2012]. In een RCT werd een gewichtsreductie gevonden van respectievelijk -2,8±0,3 kg (5 µg exenatidegroep), -3,1±0,3 kg (10 µg exenatidegroep) en -1,4±0,3 kg (placebo), de verschillen waren significant [Moretto 2008]. Behandeling met liraglutide liet een gewichtsafname zien van circa 2 kg versus 1 kg gewichtstoename op glibepride (p = 0,0001) [Garber 2009]. In een systematische review (25 trials, 6411 patiënten met overgewicht) werd in de GLP-1-groep vergeleken met de controlegroep een gewichtsvermindering gevonden van -2,9 kg (95%-BI -3,6--2,2). Gewichtsreductie werd zowel gevonden bij diabetespatiënten (2,8 kg; 95%-BI -3,4--2,3; 18 trials) als personen met over-

wicht zonder diabetes (-3,2 kg; 95%-BI -4,3--2,1; 3 trials) [Vilsboll 2012].

**Hypoglykemieën:** hypoglykemieën komen niet vaker voor dan bij placebo. Respectievelijk 5%, 4% en 1% van de patiënten die behandeld werden met 5 µg en 10 µg exenatide en placebo rapporteerden hypoglykemieën (niet-significante verschillen) [Moretto 2008]. In vergelijking met glibepride traden minder vaak hypoglykemieën bij liraglutide (12% bij 1,2 mg liraglutide, 8% bij 1,8 mg liraglutide) en 24% bij glibepride [Garber 2009].

**Gastro-intestinale klachten:** GLP-1-receptoragonisten zijn geassocieerd met een verhoogde incidentie van misselijkheid, braken en diarree. Misselijkheid trad op in 27,5% en 29,3% van de patiënten behandeld met liraglutide 1,2 mg en 1,8 mg en in 8,5% in de glibepridegroep (p < 0,0001) [Garber 2009].

**Overige:** weinige casussen van pancreatitis traden meer op in de liraglutidestudies. Antilichamen op GLP-1-receptoragonisten werden vaker gezien bij exenatide: range 27 tot 49% versus 4,1 tot 13% in liraglutideonderzoeken [Gorter 2012]. In Amerikaans gematcht patiëntcontroleonderzoek (1269 gehospitaliseerde patiënten met acute pancreatitis en 1269 controlepatiënten; gemiddelde leeftijd 52 jaar) werd gevonden dat huidige behandeling met exenatide of sitagliptine en recente behandeling (langer dan 30 dagen en korter dan 2 jaar) waren geassocieerd met een significant verhoogd risico op acute pancreatitis in vergelijking met controlepatiënten: odds ratio's respectievelijk 2,24; 95%-BI 1,36-3,68 en 2,01; 95%-BI 1,37-3,18 [Singh 2013]. Mogelijk bestaat bij gebruik van incretinen een verhoogd risico op neuroendocriene pancreastumoren [Butler 2013]. Recent heeft de European Medicines Agency (EMA), na hernieuwde analyse van de beschikbare data, geconcludeerd dat de bezorgdheid over een verhoogd risico op pancreatitis en pancreascarcinoom niet bevestigd kan worden [European Medicines Agency (EMA) 2013].

**Contra-indicaties** Er bestaan geen specifieke contra-indicaties. Bij eGFR 10 tot 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> wordt gebruik niet aanbevolen (exenatide).

**Effecten op morbiditeit en mortaliteit** Er is geen bewijs voor effecten van GLP-1-receptoragonisten op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

#### Noot 70 Pioglitazon

**Eigenschappen** Pioglitazon verbetert de insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor *peroxisomal proliferator activated gamma* (PPAR-gamma). Pioglitazon verlaagt de triglyceriden- en vetzuurplasmawaarde. Door de verhoogde insulinegevoeligheid kan bij premenopauzale anovulatorie vrouwen met insulineresistentie de ovulatie weer op gang komen. Combinatie met insuline is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogde incidentie van hartfalen door excessieve vochtretentie.

**Effectiviteit** In een review (87 RCT's) werd de HbA<sub>1c</sub>-verlaging door pioglitazon vergeleken met placebo (-0,99%; 95%-BI 1,18--0,81 in het voordeel van pioglitazon) [Norris 2007]. Een andere review liet een significante HbA<sub>1c</sub>-daling (0,8%) zien in de pioglitazongroep vergeleken met de placebogroep (0,3%) [Richter 2006].

**Bijwerkingen** Effect op lichaamsgewicht: een review (23 RCT's waarvan 11 met data over gewichtsverandering) liet een gemiddelde gewichtstoename zien van 2,7 kg (95%-BI 1,8-3,7 kg) ten opzichte van placebo [Chiquette 2004].

**Hypoglykemieën:** hypoglykemie wordt zelden gezien bij monotherapie met pioglitazon. Optreden van hypoglykemieën was minder frequent bij thiazolidinedionen dan bij sulfonylureumderivaten (risicoverschil 0,09; 95%-BI 0,03-0,25) [Bolen 2007, Richter 2006] en vergelijkbaar met metformine [Bolen 2007].

**Oedeem:** oedeem treedt regelmatig met als gevolg verergering of uitlokking van hartfalen. In een meta-analyse (26 onderzoeken; pioglitazon versus placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie; 15.332 diabetespatiënten) werd een od-

dsratio gevonden van 2,42 (95%-BI 1,90-3,08) [Berlie 2007]. Gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het risico op oedeem verhogen [Commissie Farmaceutische Hulp 2012].

Verhoogd risico op hartfalen: in een review werd het risico op hartfalen van thiazolidinonen onderzocht [Lago 2007]. Vergeleken met placebo was de RR voor pioglitazon was 1,32 (95%-BI 1,04-1,68). Een review (19 trials, n = 16.390, behandelingsduur 4 maanden tot 3,5 jaar) rapporteerde hartfalen bij 200 (2,3%) patiënten behandeld met pioglitazon en 139 (1,8%) bij controlepatiënten [Lincoff 2007]. Dit verhoogde risico is consistent in alle meta-analyses [Rohatgi 2008].

In een Cochrane-review (22 onderzoeken) werd aangetoond dat het optreden van oedeem significant was verhoogd onder pioglitazonmedicatie [Richter 2006]. In 18 studies werd optreden van oedeem geëvalueerd (data van 11.565 patiënten). In de pioglitazongroepen werd 842 keer en in de controlegroepen 430 keer oedeem vastgesteld. Gepoolde data leverde een RR op van 2,86 (95%-BI 2,14-3,18). Bij patiënten met manifest hartfalen of met een verhoogd risico op hartfalen is het middel gecontra-indiceerd. Bij eerste tekenen van hartfalen moet de behandeling worden gestaakt.

Risico op myocardinfarct: er is geen verband aangetoond tussen pioglitazon en een verhoogd risico op myocardinfarct. Lincoff et al. onderzochten het effect van pioglitazon op ischämische hartziekten met als primair samengesteld eindpunt (sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte). Het samengestelde eindpunt trad op in 375 van de 8554 patiënten (4,4%) gerandomiseerd naar pioglitazon (als mono- of combinatietherapie met andere antidiabetica) en in 450 van de 7836 patiënten (5,7%) in de controlegroep (HR 0,82; 95%-BI 0,72-0,94; p = 0,005) [Lincoff 2007].

In een andere review (5 RCT's, n = 9965) werd pioglitazon vergeleken met placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie. Een niet-significant verschil werd gevonden voor myocardinfarct: RR 0,86; 95%-BI 0,69-1,07; p = 0,17 [Nagajothi 2008].

Een review waarin pioglitazon werd vergeleken met placebo, andere medicatie en geen behandeling liet een associatie zien met verminderd optreden van sterfte door alle oorzaken (OR 0,30; 95%-BI 0,14-0,63; p < 0,05) zonder effect op niet-fatale coronaire gebeurtenissen [Mannucci 2008].

In de PROActive-studie is gedurende 34,5 maanden het effect van toevoeging van pioglitazon 1 dd 45 mg aan een bestaande bloedglucoseverlagende behandeling vergeleken met placebo. De studie had een gerandomiseerde dubbelblinde opzet. Er werden 5238 obese patiënten (afkomstig uit 19 voornamelijk Oost-Europese landen, gemiddelde BMI 30,9 kg/m<sup>2</sup>, gemiddelde leeftijd 61,8 jaar, HbA<sub>1c</sub> > 6,5%) met type-2-diabetes en een bestaande belangrijke cardiovasculaire aandoening geïncludeerd [Dormandy 2005, Charbonnel 2004]. Pioglitazon of placebo werd toegevoegd aan de bestaande behandeling (57% metformine, 57% sulfonylureeumderivaat, 30% insuline, 55% bètablokker, 70% RAAS-remmer, 30% diuretica, 36% calcium-antagonist, 74% acetylsalicylzuur, 84% trombocytenuitremmer, 40% nitraat, 43% statine en 11% fibraat). Het gecombineerde primaire eindpunt van mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, CVA, acuut coronair syndroom, noodzaak voor arteriële interventie en amputatie boven de enkel, trad op bij 514 van de 2605 patiënten (20%) in de pioglitazongroep en bij 572 patiënten van de 2633 patiënten (22%) in de placebogroep (niet-significante RR 0,90; 95%-BI 0,80-1,02). Het secundaire eindpunt (samengesteld uit totale mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en CVA) werd bereikt door 301 patiënten uit de pioglitazongroep (12%) en 358 uit de placebogroep (14%) (significante RR 0,84; 95%-BI 0,72-0,98). In de subgroep die adequate statinetherapie kreeg was echter geen voordeel van pioglitazon aantoonbaar.

Verhoogd fractuurrisico: in een meta-analyse (10 RCT's met 13.715 patiënten) werd een significant verhoogd fractuurrisico gevonden onder behandeling met thiazolidinoniden vergele-

ken met placebo of andere bloedglucoseverlagende medicatie (OR 1,45; 95%-BI 1,18-1,79; p < 0,001). In 5 onderzoeken (4400 vrouwen, 7001 mannen) werd gestratificeerd naar geslacht: er werd een significant verhoogd risico gevonden bij vrouwen (OR 2,23; 95%-BI 1,65-3,01; p < 0,001) maar niet bij mannen (OR 1,00; 95%-BI 0,73-1,39; p = 0,98) [Loke 2009].

Conclusie: het gebruik van pioglitazon is geassocieerd met een verhoogd fractuurrisico, in het bijzonder bij vrouwelijke diabetespatiënten.

Verhoogd risico op blaaskanker: de European Medicines Agency (EMA) concludeerde op basis van cohortstudies dat er bij pioglitazongebruik een klein verhoogd risico bestaat op blaaskanker met een relatief risico variërend van 1,12 tot 1,33. Voorts werd in een meta-analyse van gerandomiseerde onderzoeken gevonden dat 19 uit 12.506 patiënten die pioglitazon gebruikten blaaskanker hadden vergeleken met 7 uit 10.212 patiënten zonder pioglitazon [European Medicines Agency (EMA) 2011].

Contra-indicaties (Verhoogd risico op) hartfalen, (vermoeden van) leveraandoeningen, (voorgeschiedenis van) blaaskanker. Leverfunctiestoornissen: voorschrijven van pioglitazon aan patiënten met een meer dan 2,5 maal verhoogde ALAT-spiegel wordt afgeraden [Commissie Farmaceutische Hulp 2012].

Effecten op morbiditeit en mortaliteit Er is geen eenduidig bewijs voor effectiviteit op (diabetesgerelateerde) mortaliteit en morbiditeit.

#### Noot 71 Sodium-glucose-co-transporter-2-(SGLT-2)-remmers

SGLT-2 is een receptor, die zich bevindt aan de lumenale zijde van de proximale tubulus in de nier en is verantwoordelijk voor de terugresorptie van het glomerulair gefiltreerde glucose. Bij gezonde personen zorgt het SGLT-2 ervoor dat ongeveer 90% van het gefiltreerde glucose wordt teruggeresorbeerd. Bij patiënten met type-2-diabetes is er meer SGLT-2 in de nier aanwezig waardoor de potentie om glucose terug te resorberen vergroet is. Remming van de glucoseterugresorptie door blokkade van SGLT-2 zal dus leiden tot een verhoogde glucose-excretie via de nier.

In een systematisch literatuuroverzicht (11 studies) werden de effectiviteit en veiligheid van dapagliflozin voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 beschreven. Dapagliflozin gaf een HbA<sub>1c</sub>-daling van ongeveer 0,5 tot 0,8 procentpunt (6 tot 9 mmol/mol) ten opzichte van placebo. Het lichaamsgewicht daalde met dapagliflozin 1,0 tot 2,4 kg ten opzichte van placebo en/of metformine. Urineweginfecties kwamen 2 maal vaker voor en genitale infecties 3 tot 4 maal vaker. Er zijn geen resultaten bekend over het effect op micro- en macrovasculaire complicaties en mortaliteit. De auteurs concluderen dat dapagliflozin de bloedglucosewaarden minder effectief reguleert dan de gangbare middelen en leidt tot een geringe gewichtsreductie [Kleefstra submitted].

In een andere systematische review (7 onderzoeken met dapagliflozin, 1 met canagliflozin) werd gevonden dat dapagliflozin 10 mg het HbA<sub>1c</sub> verlaagde met -0,54% (95%-BI -0,67--0,40) vergeleken met placebo; er was geen verschil met glicipide. Canagliflozin gaf een iets sterkere HbA<sub>1c</sub>-reductie dan sitagliptine (tot -0,21% versus sitagliptine). Zowel dapagliflozin als canagliflozin lieten een gewichtsvermindering zien vergeleken met placebo (dapagliflozin -1,81 kg (95%-BI -2,04--1,57); canagliflozin tot -2,3 kg) [Clar 2012].

#### Noot 72 Afname van het HbA<sub>1c</sub>

Gemiddeld geeft toevoeging van een tweede middel een verdere verlaging van het HbA<sub>1c</sub>-percentage van ongeveer 1% [Bennett 2011, Gross 2011].

#### Noot 73 Zoekstrategie literatuur en GRADE-evaluatie

Het literatuuronderzoek dat werd uitgevoerd ten behoeve van de systematische review over de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2 [Gorter 2012] ligt ten

grondslag aan deze NHG-Standaard. De zoekstrategie werd door de auteurs vastgesteld in samenspraak met de uitgevers van BMJ Clinical Evidence (search datum februari 2010).

De volgende databases werden geraadpleegd: Medline 1966-2010, Embase 1980-2010 en de Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. Additioneel werd een search in de Cochrane Library uitgevoerd voor de Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) en Health Technology Assessment (HTA).

Studiedesigncriteria waren: gepubliceerde systematische reviews van gerandomiseerde onderzoeken (taal: Engels), ten minste single-blinded, ten minste > 20 patiënten van wie > 80% werden gevolgd. Minimale duur van follow-up was 24 weken. 'Open' en 'open label' en niet-geblindeerde onderzoeken (met uitzondering van insulinstudies) werden geëxcludeerd. Uitsluitingen waren: mortaliteit (sterftedoraloorzaken, cardiovasculair sterfte); morbiditeit (macrovasculair, microvasculair), glykemische controle ( $HbA_{1c}$ ); kwaliteit van leven; bijwerkingen (inclusief gewicht en hypoglykemie).

Er werden 183 systematische reviews en 308 gerandomiseerde onderzoeken gevonden.

Voor GRADE-evaluatie wordt verwezen naar bovengenoemde systematische review [Gorter 2012].

#### Noot 74 *Proportie type-2-diabetespatiënten ingesteld op insuline*

Als gevolg van progressieve bètaceldisfunctie is insulinetherapie dikwijls noodzakelijk. In een huisartsenpraktijk wordt 20 tot 30% van alle mensen met diabetes mellitus type 2 met insuline behandeld. In Amsterdam gebruikte 78% van de mensen met type-2-diabetes alleen tabletten, 19% alleen insuline en 4% tabletten én insuline [RIVM 2007]. In de ZODIAC-studie werd gevonden dat in 2008 23,8% van de type-2-diabetespatiënten alleen dieet, 63,4% alleen orale bloedglucoseverlagende middelen en 12,8% alleen insuline hadden. In 1998 waren dat respectievelijk 16,6%, 67,9% en 15,5% van de diabetespatiënten ( $p$  voor trend < 0,0001) [Van Hateren 2012]. Data uit de Hoorn-studie lieten zien dat in 2011 16,7% van de diabetespatiënten geen medicatie gebruikte, 59,5% uitsluitend orale bloedglucoseverlagende medicatie, 18,2% orale medicatie plus insuline en 6% uitsluitend insuline [persoonlijke mededeling].

#### Noot 75 *Insuline en cardiovasculair risico*

De meeste diabetespatiënten die op insulinebehandeling overgaan hebben altijd nog een zekere endogene insulineproductie. De toegevoegde insuline compenseert het tekort aan endogene 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, hypoglykemie en zout- en vochtretentie.

In de ORIGIN-studie werden 12.537 personen (gemiddelde leeftijd 63,5 jaar, 35% vrouw) met cardiovasculaire risicofactoren én *impaired fasting glucose* (IFG), *impaired glucose tolerance* (IGT) of type-2-diabetes, gerandomiseerd naar insuline glargine of standaardbehandeling. Er waren 2 (co)primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaten. De eerste was niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of cardiovasculaire sterfte en de tweede was één van deze gebeurtenissen, een revascularisatieprocedure of hospitalisatie voor hartfalen. Het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen was gelijk in respectievelijk de insulineglarginegroep en de standaardgroep: 2,94 en 2,85 per 100 persoonsjaren voor de eerste primaire uitkomstmaat (HR 1,02; 95%-BI 0,94-1,11;  $p = 0,63$ ) en 5,52 en 5,28 per 100 persoonsjaren voor de tweede primaire uitkomstmaat (HR 1,04; 95%-BI 0,97-1,11;  $p = 0,27$ ). De conclusie was dat insulineglargine een neutraal effect had op cardiovasculaire uitkomsten [Gerstein 2012].

Er werd overigens ook geen significant verschil gevonden in het optreden van kankers tussen de insuline-glarginegroep en de standaardgroep (HR 1,00; 95%-BI 0,88-1,13;  $p = 0,97$ ) [Gerstein 2012].

#### Noot 76 *Educatie verbetert de glykemische instelling*

In 2 onderzoeken bleek dat door intensivering van de educatie en behandeling met orale middelen door een diabetesverpleegkundige en een diëtist na 6 maanden bij 39 respectievelijk 60% van de patiënten met een indicatie voor insuline ( $HbA_{1c} > 53$  mmol/mol ondanks maximale behandeling met orale bloedglucoseverlagende middelen) de glykemische instelling zodanig was verbeterd dat de indicatie voor insuline was vervallen of op zijn minst uitgesteld [Goddijn 1998, Goudswaard 2004b].

#### Noot 77 *Aandachtspunten bij starten insulinetherapie*

Uit Nederlands onderzoek bleek dat 67% van de huisartsen insulinetherapie initiëren. Mannelijk geslacht, leeftijd > 40 jaar, samenwerking met een POH, werkzaam zijn in een gezondheidscentrum waren positief en werkzaam zijn in de stad negatief gecorreleerd met starten van insulinebehandeling [Van Avendonk 2009a]. Barrières bij zowel patiënt als arts kunnen leiden tot uitstel van een noodzakelijke behandeling met insuline. Het gevoel 'gefaald' te hebben, angst voor bijwerkingen (gewichtstoename, hypoglykemieën), tijdgebrek, onvoldoende kennis en de noodzaak te moeten verwijzen naar de tweede lijn spelen hierbij een rol [Van Avendonk 2009a, Greaves 2003]. Uit een recente studie bleek dat ambivalente tegenover insulinebehandeling voorop staat en dat starten met insuline geassocieerd was met de gedachte dat de ziekte was verergerd [Polonsky 2011]. Daar staat tegenover dat behandeling met insuline bij een verbetering van de glykemische controle – naast een kleinere kans op diabetescomplicaties – een positief effect heeft op tevredenheid met de behandeling, het algemeen welbevinden en de kwaliteit van leven, vooral indien 'simple' insulinerregimes en niet te strikte streefwaarden worden gehanteerd [Van der Does 1998, UK Prospective Diabetes Study Group. 1999, De Grauw 2001, Goudswaard 2004c]. Een verbeterde  $HbA_{1c}$ -waarde was geassocieerd met beter welbevinden [Hajos 2012]. Het is van belang dat de patiënt goed geïnstrueerd wordt met betrekking tot de uitvoering van zelfcontrole [Bakker-Verschoor 2013].

#### Noot 78 *Insuline toevoegen aan orale bloedglucoseverlagende middelen*

Verschillende insulineschema's zijn mogelijk, over het algemeen wordt geadviseerd om metformine of een sulfonylureumderivaat te continueren en eenmaal daags toediening van basale insuline toe te voegen.

In een systematische review van 20 RCT's ( $n = 1811$ , gemiddelde leeftijd 60 jaar, gemiddeld 9 jaar diabetes, gemiddelde follow-up 10 maanden) werd insuline in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen vergeleken met insuline-monotherapie bij type-2-diabetespatiënten die 'faalden' op alleen orale medicatie [Goudswaard 2004a]. Van 13 RCT's kon een meta-analyse worden uitgevoerd. De combinatie van orale medicatie overdag en 1 injectie NPH-insuline voor de nacht gaf ten opzichte van insulinenomotherapie een vergelijkbare daling van het  $HbA_{1c}$ . Bij combinatietherapie was gemiddeld 43% minder insuline nodig. De aantallen hypo's waren vergelijkbaar. Diverse aspecten van de kwaliteit van leven verschilden niet, maar dit werd slechts onderzocht in 3 RCT's. De combinatie therapie leidde uitsluitend tot minder gewichtstoename als metformine als enige oraal middel werd gecombineerd met insuline.

In een systematische review waarin 78 onderzoeken werden geïncludeerd, werd gevonden dat continueren van de orale glucoseverlagende middelen na de start met een eenmaal daags basaal insuline resulteert in een betere glykemische controle met minder benodigde insuline, minder gewichtstoename en minder hypoglykemieën in vergelijking met het stoppen van de orale middelen [Van Avendonk 2009b]. Het voorschrijven van 2 maal daags mix-insuline leidt tot een betere glykemische controle dan 1 maal daags basaal insuline (ver-



schil in HbA<sub>1c</sub> 0,26-0,6%), maar veroorzaakt vaker hypoglykemieën. Mix-analogen geven dezelfde glykemische controle, maar lagere postprandiale glucosewaarden (verschil in postprandiale glucose 0,7 tot 1,7 mmol/l), in vergelijking met humane mix-insulines.

In een systematische review (26 RCT's, n = 2286) werd geen significant verschil gevonden tussen metforminegecombineerd met insuline en insuline alleen met betrekking tot sterfte door alle oorzaken (RR 1,30; 95%-BI 0,57-2,99) of cardiovasculaire sterfte (RR 1,70; 95%-BI 0,35-8,30). In een fixed effect model traden ernstige hypoglykemieën significant vaker op met metformine en insuline dan met insuline alleen (2,83; 95%-BI 1,17-6,86). In een random effectmodel resulteerde metformine gecombineerd met insuline in een lagere HbA<sub>1c</sub>, minder gewichtstoename en lagere insulinedosis vergeleken met alleen insuline [Hemmingsen 2012]. In gerandomiseerd onderzoek (n = 390; follow-up 4,3 jaar) gaf toevoeging van metformine versus placebo aan insulinetherapie een duurzame beperking van de gewichtstoename onder insulinetherapie én een (niet door insuline bereikbare) verdere verbetering van de glucoseregulatie met een 30% lagere insulinebehoefte zonder toename van hypoglykemieën [Kooy 2009].

De conclusie is dat eenmaal daags basaal insuline toegevoegd aan orale glucoseverlagende middelen het beste startpunt voor insulinebehandeling is.

#### Noot 79 NPH-insuline versus langwerkende insulineanalogen

In een systematische review (4 systematische reviews en 1 RCT) werden insuline detemir en insuline glargine vergeleken met NPH-insuline. De in de reviews geïncludeerde RCT's waren niet geblindeerd, zelfs niet voor het vastleggen van de uitkomstmaten. Er werden in de systematische reviews meer RCT's gevonden voor insuline glargine dan voor insuline detemir. In geen van de reviews werden significante verschillen gevonden tussen NPH-insuline en de insuline-analogen [Gorter 2012].

Er werd geen verschil gevonden tussen NPH-insuline en insuline glargine (toegevoegd aan orale glucoseverlagende medicatie) wat betreft het optreden van ernstige hypoglykemieën. Maar er werden significant minder ernstige nachtelijke hypoglykemieën gezien onder behandeling met insuline glargine (met vergelijkbare HbA<sub>1c</sub>-verlaging): 0% (insuline glargine) versus 1,8% (NPH insuline); p = 0,044. Insuline detemir vergeleken met NPH-insuline (beide 2 maal daags gegeven in combinatie met orale glucoseverlagende medicatie) liet hetzelfde beeld zien: 0% (insuline detemir) versus 2,1% (insuline-NPH); p = 0,025 [Gorter 2012].

In de afzonderlijke RCT werd een significant kleinere proportie patiënten gevonden met ernstige hypoglykemieën met insuline glargine dan met NPH-insuline (ernstige hypoglykemie: 38/513 (7%) met insuline glargine versus 55/504 (11%) met NPH-insuline; p = 0,0439), maar geen significant verschil tussen de groepen met betrekking tot gemiddelde jaarlijkse proportie (0,04 met insuline glargine versus 0,06 met NPH-insuline; p = 0,0563) [Rosenstock 2009].

In een meta-analyse (4 onderzoeken, 1336 patiënten) waarin insuline lispro protamine werd vergeleken met insuline glargine en insuline detemir werden gelijklopende bevindingen gedaan. Er was geen significant verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen insuline lispro protamine en de insulineanalogen noch wat betreft verandering in gewicht, noch in het optreden van hypoglykemieën. Maar nachtelijke hypoglykemieën traden significant vaker op onder behandeling met insuline lispro protamine [Esposito 2012].

De conclusie is dat (de veel duurder) insulineanalogen geen voordelen hebben boven NPH-insuline. Alleen bij personen die frequent ernstige nachtelijke hypoglykemieën hebben dienen deze langwerkende insulineanalogen te worden voorgeschreven. Ook indien er sprake is van erg wisselende glucosewaarden bij het gebruik van NPH-insuline kan men besluiten een langwerkend insulineanalogue voor te schrijven.

#### Noot 80 Insulineanalogen

In een Cochrane-review (4 onderzoeken; in totaal 2250 patiënten, gerandomiseerd naar insuline glargine of insuline detemir) was de glykemische controle niet significant verschillend tussen de groepen. Er werden geen significante verschillen gevonden in het optreden van hypoglykemieën. Insuline detemir was geassocieerd met minder gewichtstoename. Behandeling met insuline glargine resulteerde in een lagere dagelijkse insulinedosis. Slechts 1 onderzoek rapporteerde data over health-related quality of life en liet geen significant verschil zien tussen de beide insulines. De auteurs concluderen dat er geen klinisch relevant verschil bestaat in werkzaamheid of veiligheid [Swinnen 2011].

In gerandomiseerd onderzoek (n = 457; HbA<sub>1c</sub> 7,0-9,0%) werden insuline detemir en insuline glargine (toegevoegd aan metformine) vergeleken waarbij de dosis werd getitreerd tot nuchtere glucose = 5,0 mmol/l. Gemiddelde (±SD) daalde het HbA<sub>1c</sub> op respectievelijk insuline detemir en insuline glargine met 0,48 en 0,74 procentpunten tot 7,48% (0,91%) en 7,13% (0,72%) (estimated between-treatment difference 0,30; 95%-BI 0,14-0,46). In de insulinedetemirgroep traden significant minder hypoglykemieën op en was er een significant gunstiger effect op het gewicht. Glykemische controle werd echter met minder eenheden insuline glargine bereikt dan met eenheden insuline detemir, namelijk respectievelijk 51 (26) E en 57 (30) E, corresponderend met een gemiddelde (SD) totale insulinedosis per kg lichaamsgewicht van 0,70 (0,34) I/kg en 0,61 (0,28) I/kg (p = 0,0208 voor I en p = 0,0119 voor I/kg) [Meneghini 2013].

#### Noot 81 Diabetes met micro- of macroalbuminurie

Bij diabetespatiënten wordt de keuze voor een bepaald anti-hypertensivum mede bepaald door het bestaan van micro- of macroalbuminurie [Klungel 2005]. Onderzoeken hebben aangetoond dat middelen die aangrijpen op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zowel de bloeddruk als het eiwitverlies gunstig beïnvloeden. Van ACE-remmers is in diverse onderzoeken aangetoond dat ze de progressie van microalbuminurie naar macroalbuminurie kunnen uitstellen en de regressie naar normoalbuminurie bevorderen, zelfs bij normotensieve patiënten [Romero 1993, Ravid 1996, Sano 1996, Ahmad 1997, Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. 2000]. Van ARB's zijn vergelijkbare effecten gevonden [Parving 2001, Brenner 2001, Lewis 2001].

#### Noot 82 Combinatie van ACE-remmers en ARB's

In dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (patiënten met hart- en vaatziekten of diabetes) kregen 8576 participanten ramipril 10 mg, 8542 telmisartan 80 mg en 8502 beide medicamenten. Primaire uitkomstmaat was sterfte door cardiovasculaire oorzaken, myocardinfarct, beroerte of hospitalisatie wegens hartfalen. Na 56 maanden follow-up was de primaire uitkomstmaat opgetreden bij 1412 patiënten in de ramiprilgroep (16,5%), bij 1423 patiënten in de telmisartangroep (16,7%; RR 1,01; 95%-BI 0,94-1,09) en bij 1386 patiënten in de combinatie-therapie groep (16,3%; RR 0,99; 95%-BI 0,92-1,07). Vergeleken met de ramiprilgroep traden in de combinatie-therapiegroep vaker hypotensieve symptomen op (4,8% versus 1,7%; p < 0,001), syncope (0,3% versus 0,2%; p = 0,03), en nierfunctiestoornis (13,5% versus 10,2%; p < 0,001) [Yusuf 2008]. De conclusie was dat de combinatie van telmisartan en ramipril geassocieerd is met meer bijwerkingen zonder een toename van gunstige effecten.

#### Noot 83 Diabetespatiënten zonder hypertensie met microalbuminurie

ACE-remmers kunnen ook bij patiënten met type-2-diabetes en normotensie, dat wil zeggen een systolische bloeddruk = 140 mmHg, de achteruitgang van de nierfunctie en de mate van eiwitverlies gunstig beïnvloeden [Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. 2000].

**Noot 84** *Controle van de vitamine-B<sub>12</sub>-spiegel bij metforminegebruik*

Behandeling met metformine is geassocieerd met een verhoogd risico op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie [De Jager 2010, Kos 2012]. Vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie kan anemie veroorzaken en demyeliniserende neurologische ziekten. Veelal verloopt een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie asymptomatisch. Symptomen van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie, zoals paresthesiën, verminderde vibratiezin en verminderde proprioceptie, zijn echter moeilijk te onderscheiden van de symptomen behorend bij perifere neuropathie.

Derhalve wordt soms geopperd om metforminegebruikers te screenen op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie. Er bestaan echter te veel onduidelijkheden en vragen rondom screening op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie bij metforminegebruikers. Het is niet duidelijk wat het juiste afkappunt voor vitamine-B<sub>12</sub> is, waar beneden suppletie is aangewezen. Een lage serumspiegel van vitamine-B<sub>12</sub> betekent niet altijd dat er ook een tekort in de weefsels is. Serumbepaling van methylmalonzuur is sensitief en specifiek voor de mate van vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie in de weefsels. Moet het serummethylmalonzuur bepaald worden bij bijvoorbeeld waarden tussen de 150 en 200 pmol/l en in aanwezigheid van klinische verdenking op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie? Een methylmalonzuurbepaling is duur en wordt niet in alle laboratoria uitgevoerd. Ook kunnen methylmalonzuurspiegels binnen één persoon aanzienlijk variëren. Hetzelfde geldt overigens ook voor de vitamine-B<sub>12</sub>-spiegels. Het is onduidelijk hoe frequent de vitamine-B<sub>12</sub>-spiegel gemeten moet worden en hoe lang eventuele suppletie voortgezet zou moeten worden. Er is geen bewijs dat screenen op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie bij metforminegebruikers leidt tot gezondheidswinst, noch dat het kosteneffectief is.

Op grond van bovenstaande overwegingen, concludeert de werkgroep dat screening op vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie bij metforminegebruikers (vooralsnog) niet kan worden aanbevolen.

**Noot 85** *Overgewicht en obesitas en chronische nierschade*

In een retrospectieve cohortstudie werden data van 1.194.704 adolescenten (17 jaar) geanalyseerd met betrekking tot toekomstig risico op eindstadium nierfalen. Incidentie van eindstadium nierfalen tussen 1980 en 2010 werd vastgelegd (30.478.675 persoonsjaren follow-up). 874 participanten (713 mannen, 161 vrouwen) ontwikkelden eindstadium nierfalen (totale incidentie 2,87 per 100.000 persoonsjaren). Vergeleken met adolescenten met normaal gewicht, hadden adolescenten met overgewicht en obesitas een verhoogd risico op toekomstig eindstadium nierfalen (incidenties respectievelijk 6,08 en 13,40 per 100.000 persoonsjaren). Na correctie voor geslacht, land van herkomst, systolische bloeddruk was voor overgewicht de hazard ratio eindstadium nierfalen 3,00 (95%-BI 2,50-3,60) en voor obesitas 6,89 (95%-BI 5,52-8,59).

Overgewicht (HR 5,96; 95%-BI 4,41-8,06) en obesitas (HR 19,37; 95%-BI 14,13-26,55) waren onafhankelijke risicofactoren voor diabetisch eindstadium nierfalen. De auteurs concluderen dat overgewicht en obesitas geassocieerd zijn met een significant verhoogd risico op eindstadium nierfalen door alle oorzaken [Vivante 2012].

**Noot 86** *Intensieve glykemische controle en renale uitkomstmaten*

In een systematische review (7 onderzoeken, 28.065 type-2-diabetespatiënten, follow-up 2 tot 15 jaar) werden de voordeelen van intensieve glykemische controle vergeleken met conventionele behandeling op renale uitkomsten (micro- en macroalbuminurie, verdubbeling van creatininespiegel, optreden van nierinsufficiëntie en sterfte door nierfalen) [Coca 2012]. Vergeleken met conventionele behandeling reduceerde intensieve therapie het risico op microalbuminurie (RR 0,86; 95%-BI 0,76-0,96) en macroalbuminurie (0,74; 95%-BI 0,65-0,85), maar niet het risico op verdubbeling van de serumcreatinine-

spiegel (1,06; 95%-BI 0,92-1,22), nierinsufficiëntie (0,69; 95%-BI 0,46-1,05) of sterfte door nierfalen (0,99; 95%-BI 0,55-1,79). De conclusie is dat intensieve glykemische controle weliswaar het risico op micro- en macroalbuminurie reduceert maar bewijs ontbreekt dat dit ook geldt wat betreft andere relevante klinische renale uitkomstmaten.

**Noot 87** *Geïnfecteerd ulcus*

Van een oppervlakkig geïnfecteerd ulcus is sprake bij een infectie van huid en subcutaan weefsel zonder systemische verschijnselen en bij minimaal 2 van de volgende symptomen: lokale zwelling of induratie, roodheid 0,5 tot 2 cm rond het ulcus, pijn, calor, purulente afscheiding. Bij oppervlakkige infecties met beperkte cellulitis kan men doorgaans volstaan met orale antibiotica. Blind gestarte behandeling, bij patiënten die niet eerder zijn behandeld met antibiotica, dient gericht te zijn op bestrijding van *S. aureus* (bijvoorbeeld clindamycine, flucloxacilline of de combinatie van amoxicilline met clavulaanzuur) [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006a, Sluiter 2012].

**Noot 88** *Bariatrische chirurgie*

In Zweeds prospectief cohortonderzoek (845 patiënten ondergingen bariatrische chirurgie, 845 conventionele behandeling; BMI 41 kg/m<sup>2</sup>; follow-up 2 jaar) werd bij geopereerde patiënten 28 kg gewichtsafname gevonden versus 0,5 kg in de controlegroep ( $p < 0,0001$ ) [Sjostrom 1999]. Oddsratio voor de 2-jaarsincidentie van diabetes in de chirurgisch behandelde groep vergeleken met de controlegroep was 0,02 (95%-BI 0,00-0,16). Ook de incidenties van hypertensie, hyperinsulinemie en hypertriglyceridemie waren lager in de chirurgisch behandelde groep.

In een meta-analyse (147 RCT's, observationele onderzoeken en case series, mediane follow-up 36 maanden) leidde chirurgie tot het verdwijnen of verbeteren van diabetes mellitus type 2 bij 64 tot 100% van de patiënten [Maggard 2005].

Een Cochrane-review (23 RCT's en 3 prospectieve cohortonderzoeken) vergeleek chirurgische met niet-chirurgische behandeling en diverse chirurgische technieken onderling. Het merendeel van de patiënten was vrouw (30 tot 48 jaar, BMI 39 tot 52 kg/m<sup>2</sup>). De prevalentie van diabetes en hypertensie nam af [Colquitt 2009].

In een systematische review (35 onderzoeken; aanzienlijke heterogeniteit in design, duur van follow-up en classificatie van diabetesstatus) werd 2 jaar na maagbandoperatie een gewichtsvermindering gevonden van 47% [Dixon 2012]. Remissieratio's van diabetes daalden van 62% (na 6 maanden) naar 55% (na 12 tot 24 maanden) tot 38% na 24 maanden (dalende trend is consistent met het progressieve beloop van de ziekte). In een andere meta-analyse van Buchwald (621 studies, 11.175 patiënten, BMI 47,9 kg/m<sup>2</sup>), in 19 studies werd gerapporteerd over gewichtsafname en remissie van diabetes) bedroeg de gewichtsafname 55,9%. In 78,1% van de diabetespatiënten trad remissie op [Buchwald 2009].

In gerandomiseerd onderzoek ( $n = 150$  diabetespatiënten, 66% vrouwen, leeftijd  $49 \pm 8$  jaar) werden intensieve medicamenteuze behandeling, medicatie in combinatie met Roux-en-Y gastric bypass of met sleeve-resectie vergeleken [Schauer 2012]. Initieële HbA<sub>1c</sub>-waarde was  $9,2 \pm 1,5\%$ . Primaire eindpunt was proportie patiënten met HbA<sub>1c</sub> = 6,0% na 12 maanden. Proporties patiënten die het eindpunt haalden waren 12% (5 van 41 patiënten) in de groep die medicamenteuze therapie kreeg, 42% (21 van 50 patiënten) in de gastricbypassgroep ( $p = 0,002$ ) en 37% (18 van 49 patiënten) in de sleeve-resectiegroep ( $p = 0,008$ ). De glykemische controle verbeterde in alle groepen: HbA<sub>1c</sub> was  $7,5 \pm 0,8\%$  in de medicamenteuze therapiegroep,  $6,4 \pm 0,9\%$  in de gastricbypassgroep ( $p < 0,001$ ) en  $6,6 \pm 1,0\%$  in de sleeve-resectiegroep ( $p = 0,003$ ). Gewichtsverlies was groter in de gastricbypass-groep en sleeve-resectiegroep (respectievelijk  $-29,4 \pm 9,0$  kg en  $-25,1 \pm 8,5$  kg) dan in de medicamenteuze the-

rapie groep ( $-5,4 \pm 8,0$  kg) ( $p < 0,001$  voor beide vergelijkingen). Er deden zich geen sterfgevallen of levensbedreigende complicaties voor in de chirurgiegroepen. Vergelijkbare resultaten werden gevonden in ander onderzoek ( $n = 60$ , leeftijd 30 tot 60 jaar, BMI =  $35 \text{ kg/m}^2$ , diabetesduur = 5 jaar) waarbij patiënten werden gerandomiseerd naar conventionele behandeling of gastric bypass of biliopancreatische omleiding [Mingrone 2012]. In de medicamenteus behandelde groep trad na 2 jaar geen remissie van diabetes op (nuchtere glucose  $< 5,6 \text{ mmol/l}$  en  $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ ). Proportie van remissie was 75% in de gastricbypassgroep en 95% in de biliopancreatische omleiding groep ( $p < 0,001$  voor beide vergelijkingen). Na 2 jaar was het  $\text{HbA}_{1c}$  in de medicamenteus behandelde groep  $7,69 \pm 0,57\%$ , in de in de gastricbypassgroep  $6,35 \pm 1,42\%$  en in de biliopancreatische omleiding groep  $4,95 \pm 0,49\%$ .

Er zijn aanwijzingen dat ook bij diabetespatiënten met BMI  $< 35 \text{ kg/m}^2$  bariatrische chirurgie een gunstig effect heeft op de glucose homeostase. Gewichtsvermindering lijkt niet de enige determinant voor verbetering van de glykemische controle na chirurgie [Ahn 2010]. Na bariatrische chirurgie stijgen de postprandiale plasmaconcentraties van 'glucagon-like' peptide-1 (GLP-1) en glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) 3- tot 5-voudig. De verbetering van de insuline respons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na dieettherapie [Laferrere 2011].

De conclusie is dat bariatrische chirurgie de glucosecontrole verbetert bij obese diabetespatiënten. Meer onderzoek is nodig voor de effecten op lange termijn, met name het effect op harde eindpunten.

De effecten van bariatrische chirurgie op de kwaliteit van leven lijken gunstig (zie de NHG-Standaard Obesitas 2010).

Er zijn voorts aanwijzingen dat bariatrische chirurgie ook gunstige effecten sorteert bij type-2-diabetespatiënten (en patiënten met IGT) met een BMI tussen 30 tot  $35 \text{ kg/m}^2$ . In een review werd gevonden dat bij deze patiënten chirurgische procedures zijn geassocieerd met grotere gewichtsafname en betere glykemische controle vergeleken met niet-chirurgische behandelingen [Maggard-Gibbons 2013].

Het effect van bariatrische chirurgie op gewichtsdaling lijkt bij personen van het Kaukasische ras groter dan bij diabetespatiënten van Afrikaans-Amerikaanse afkomst [Admiraal 2012]. Zie noot 18.

#### Noot 89 Postoperatieve complicaties en mortaliteit

Operatieve complicaties van bariatrische chirurgie (voorkomend bij ongeveer 10% van de patiënten) op korte termijn zijn: trombo-embolie, bloeding, pneumonie, stenose, ulcera, infectie of hernia, peritonitis, dood. Langetermijncomplicaties zijn: galstenen en deïciënties van ijzer, calcium, vitamine D, vitamine B<sub>12</sub>, vitamine B<sub>12</sub> en eiwit [Kral 2006] zie de NHG-Standaard Obesitas 2010. De operatiemortaliteit is echter voldoende laag (kleiner dan 1% voor alle procedures) om chirurgie toe te passen bij geïndiceerde personen [Maggard 2005, Colucci 2011].

#### Noot 90 Chirurgische technieken

De operatieve behandelingen kunnen in 3 groepen worden verdeeld: (1) operaties die de voedselinname beperken (restrictieve ingrepen, bijvoorbeeld aanpasbare maagband), (2) operaties die de absorptie uit de darm verminderen (malabsorptieve ingrepen, bijvoorbeeld biliopancreatische omleiding) en (3) een combinatie van beide (bijvoorbeeld gastric bypass) zie de NHG-Standaard Obesitas.

In prospectief, gecontroleerd onderzoek ( $n = 2010$ ) werd bariatrische chirurgie (maagband ( $n = 376$ ), vertical banded gastroplasty ( $n = 1369$ ) en gastric bypass ( $n = 276$ )) vergeleken met conventionele behandeling bij gematchte obese controles ( $n = 2037$ ). Na 10 jaar was het gewicht in de controlegroep met 1,6% gestegen, terwijl het gewicht in de groep gastric bypass 25%, in de groep vertical banded gastroplasty 17% en in de maagbandgroep 13% was gedaald. Na een gemiddelde follow-

up van 10,9 jaar was het geschatte relatief risico op totale mortaliteit (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en risicofactoren) 0,71 (95%-BI 0,54-0,92) in de chirurgiegroep in vergelijking met de controlegroep. De cardiovasculaire risicofactoren verbeterden in het voordeel van de chirurgiegroep [Sjostrom 2007, Sjostrom 2004]. In een meta-analyse (136 onderzoeken,  $n = 22.094$ ) verdween diabetes bij ruim driekwart van de patiënten (biliopancreatische omleiding meeste effect, maagband minste effect) [Buchwald 2004].

#### Noot 91 Frequentie diabetescontroles

De EFFIMODI-studie werd in meer dan 100 Nederlandse huisartsenpraktijken opgezet om te onderzoeken of bij type-2-diabetespatiënten met een redelijke cardiometabole controle ( $\text{HbA}_{1c} = 58 \text{ mmol/mol}$  en bloeddruk =  $145 \text{ mm Hg}$  en cholesterol =  $5,2 \text{ mmol/l}$ ; dat is ongeveer 20 tot 25% van alle diabetespatiënten in de huisartsenpraktijk), halfjaarlijkse controle tot dezelfde cardiometabole controle leidt als 3-maandelijkse controle. Deelnemers konden eerst opgeven of zij een sterke voorkeur hadden voor 3-maandelijkse of 6-maandelijkse controle of dat men geen voorkeur had. Alleen de laatstgenoemde (33%) werden gerandomiseerd. Na 18 maanden follow-up bleek dat er geen verschillen waren in de groep patiënten zonder voorkeur die 3-maandelijks werd gecontroleerd versus de groep die 6-maandelijks werd gecontroleerd. De verschillen met de groepen mensen die bij de start wel een sterke voorkeur hadden en die daarom volgens hun voorkeur werden behandeld waren evenmin significant [Wermeling 2010, Wermeling 2012b].

#### Noot 92 Tandheelkundige controle

Tussen diabetes en parodontitis bestaat een wisselwerking. Enerzijds komt een verminderde mondgezondheid (xerostomie, schimmelinfecties, cariës, gingivitis en parodontitis) vaker voor bij diabetespatiënten; anderzijds leidt een verminderde mondgezondheid tot een verslechterde glucoseregulatie. De chronische hyperglykemie veroorzaakt een inflammatie van het parodontium die (veelal irreversibele) schade toebrengt aan het steunweefsel van de gebitslementen, waardoor tanden verloren kunnen gaan. De parodontitis veroorzaakt een systemische stijging van cytokines zoals de interleukines-1 en -6 en tumornecrosefactor- $\alpha$ . Hierdoor wordt de insulineresistentie bevorderd en daarmee de kans op verslechtering van de glykemische regulatie [Van Beekveld 2013]. In een Cochrane-review werd gevonden dat indien de parodontitis wordt behandeld, een  $\text{HbA}_{1c}$ -daling werd bereikt van 0,40% (95%-BI -0,78-0,01%) [Simpson 2010].

Echter, lang niet alle diabetespatiënten gaan voor controle naar de tandarts of mondhygiënist. Tijdens de diabetescontroles kan besproken worden of de patiënt de tandarts en/of mondhygiënist regelmatig bezoekt en of er klachten zijn van pijn in de mond, een droge mond, veranderde smaak, slechte adem, bloedend en/of gezwollen tandvlees of losstaande gebitslementen. Geadviseerd wordt om tweemaal per jaar de mondgezondheid te laten controleren door een tandarts en/of mondhygiënist. Ook voor patiënten met een volledige gebitsprothese is regelmatig bezoek aan de tandarts en/of mondhygiënist geïndiceerd, vanwege het verhoogd risico op schimmelinfecties.

#### Noot 93 Oogheelkundige controles

Het verlies van het gezichtsvermogen door diabetes retinopathie kan preventief worden beperkt door behandeling van systemische risicofactoren als hyperglykemie, hypertensie en een verhoogd cholesterol en daarnaast door tijdige detectie op basis van regelmatige screening opdat visusbedreigende diabetes retinopathie door de oogarts kan worden behandeld.

Bij type-2-diabetespatiënten dient zo spoedig mogelijk, in ieder geval binnen 3 maanden na het stellen van de diagnose,

de eerste screening plaats te vinden. In IJslands onderzoek (follow-up 10 jaar) werd de veiligheid van 2-jaarlijkse screening op retinopathie bij diabetespatiënten zonder retinopathie geëvalueerd [Olafsdottir 2007]. Van 296 patiënten ontwikkelden 172 geen retinopathie, 96 milde non-proliferatieve retinopathie, 6 klinische significant maculaoedeem, 23 pre-proliferatieve retinopathie en 4 diabetespatiënten ontwikkelden proliferatieve diabetische retinopathie. Alle patiënten die maculaoedeem of proliferatieve retinopathie ontwikkelden waren reeds gediagnosticeerd met milde non-proliferatieve retinopathie en ondergingen reeds jaarlijkse screening voordat visus bedreigende retinopathie ontstond. Bij geen enkele patiënt was er sprake van een bovenmatige uitstel van behandeling. De auteurs concluderen dat 2-jaarlijkse screening op retinopathie veilig en effectief is bij diabetespatiënten zonder retinopathie.

Deze bevindingen zijn in overeenstemming met die van Nederlandse onderzoekers. Hoewel de NOG/CBO richtlijn Diabetische Retinopathie [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006b] tweejaarlijkse - en in aanwezigheid van risicofactoren - jaarlijkse screening bij diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie adviseert, concluderen de auteurs in een review (7 studies, waaronder 1 Nederlandse) dat minder frequent screenen (eenmaal per 2 tot 3 jaar) van alle type-2-diabetespatiënten zonder diabetische retinopathie niet tot visus verlies leidt, veilig is en kosteneffectief. Bovendien bespaart een lagere screeningsfrequentie moeite bij zowel zorgverleners als patiënten en is een vast screeningsinterval gemakkelijker te implementeren [Groeneveld 2013]. In het in deze review geïnccludeerde Nederlandse onderzoek, bestond er 6 jaar na het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2 bij 90% geen diabetische retinopathie, bij 4,0% was een trage en bij 1,4% een snelle progressie naar proliferatieve diabetische retinopathie. Bij 0,8% werd een persisterende proliferatieve diabetische retinopathie of status na lasercoagulatie gevonden. In dit onderzoek had 94% van diabetespatiënten in de loop van 6 jaar geen visusbedreigende retinopathie [Zavrelova 2011].

Bij snelle verbetering van de bloedglucosespiegels (bij patiënten met pas ontdekte diabetes mellitus type 2 met hoge bloedglucosespiegels of overschakeling op een insulinepomp) wordt zo mogelijk tevoren of zo spoedig mogelijk daarna fundusonderzoek uitgevoerd.

Een vragenlijst werd gestuurd naar 3236 diabetespatiënten in 20 Nederlandse huisartsenpraktijken (respons 2363 patiënten). Van deze patiënten had in de 3 voorafgaande jaren 81% screening op diabetische retinopathie ondergaan. Patiënten die niet waren gescreend hadden minder diabeteseducatie gekregen, korter diabetes en gebruikten minder vaak insuline. Patiënten die werden gescreend op diabetische retinopathie bezochten vaker de huisartsenpraktijk en waren beter op de hoogte van de nadelige effecten van diabetische retinopathie op de gezichtsscherpte [Van Eijk 2012].

#### Noot 94 2-4-6-schema

Bij infectieziekten is de insulinebehoefte groter. Wordt daaraan niet tegemoetgekomen, dan ontstaat hyperglykemie, glucosurie en polyurie, waardoor dehydratie dreigt. Zorgvuldige controle en voldoende vochtinname zijn nodig om bij infectieziekten een hyperglykemisch coma te voorkomen. De hoeveelheid insuline kan zo nodig worden aangepast via het 2-4-6-schema [Houweling 2002].

#### Noot 95 Hypoglykemieën

Met name bij ouderen kan het optreden van hypoglykemieën en duizeligheid leiden tot een verhoogde valneiging. In de ACCORD-studie was de frequentie van optreden van (milde en ernstige) hypoglykemieën driemaal hoger in de intensief behandelde groep dan in de controlegroep [Gerstein 2011], waarbij het niet duidelijk was of de hypoglykemie de verkla-

ring vormde voor de verhoogde mortaliteit in de intensief behandelde groep [Bonds 2010, Riddle 2010].

In observationeel onderzoek bij 77.611 nieuw gediagnosticeerde type-2-diabetespatiënten werd gevonden dat zowel personen met milde als ernstige hypoglykemieën een hoger percentage comorbiditeiten hadden. In multivariate Cox-regressie met correctie voor diabetesbehandeling bleek dat patiënten met hypoglykemieën een significant hoger risico hadden op cardiovasculaire gebeurtenissen: hazard ratio's voor cardiovasculaire ziekten 2,09 (95%-BI 1,63-2,67), hospitalisatie 2,51 (95%-BI 2,00-3,16) en sterfte door alle oorzaken 2,48 (95%-BI 1,41-4,38) [Hsu 2012].

#### Noot 96 Hypo- en hyperglykemieën tijdens ramadan

In Nederland leven ongeveer 900.000 moslims. Ramadan is voor hen een bijzondere maand. Hoewel chronisch zieken niet verplicht zijn mee te doen aan deze vastenmaand, neemt een groot deel van de patiënten met diabetes jaarlijks deel aan het vasten. Uit de EPIDIAR-studie (retrospectief, transversaal onderzoek in 13 islamitische landen) onder 12.243 moslims met diabetes bleek dat circa 43 procent van de mensen met diabetes type 1 en 79 procent van de mensen met diabetes type 2 meedoet aan de vastenmaand [Salti 2004]. Data van 1070 (8,7%) patiënten met diabetes mellitus type 1 en 11.173 (91,3%) patiënten met diabetes mellitus type 2 werden geanalyseerd. Tijdens ramadan vastten 42,8% van de type-1-diabetespatiënten en 78,7% van de type-2-diabetespatiënten minste 15 dagen. Ernstige hypoglykemieën waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was kwamen significant vaker voor tijdens ramadan dan daarbuiten: 0,14 versus 0,03 hypoglykemieën per maand en per patiënt,  $p = 0,0174$  (diabetes mellitus type 1) en 0,03 versus 0,004 hypoglykemieën per maand en per patiënt,  $p < 0,0001$  (diabetes mellitus type 2). Ernstige hypoglykemieën traden vaker op bij personen die hun dosering van de orale medicatie of insuline veranderden of lichamelijk actiever waren. Ook ernstige hyperglykemieën traden significant frequenter op tijdens ramadan dan daarbuiten: 0,16 versus 0,05 hyperglykemieën per maand,  $p = 0,1635$  (type-1-diabetespatiënten) en 0,05 versus 0,01 hyperglykemieën per maand,  $p < 0,0001$  (type-2-diabetespatiënten).

#### Noot 97 Verwijzing naar oogarts

De indicaties en termijn voor verwijzing zijn gebaseerd op de aanbevelingen in de richtlijn Diabetische retinopathie [Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2006b].

#### Noot 98 Verwijzing naar nefroloog

Zie voor consultatie en verwijzing naar de tweede lijn de LTA Chronische nierschade. Als in de LTA wordt gesproken van 'nefroloog' wordt bedoeld 'internist-nefroloog' of 'internist met nefrologische belangstelling'. Afhankelijk van het ziekenhuis wordt de zorg voor patiënten met chronische nierschade door een van beiden specialisten gegeven [De Grauw 2009].

#### Noot 99 Zorggroep

De meeste huisartsen nemen deel aan een zorggroep. De diabeteszorggroep maakt het mogelijk om alle verschillende onderdelen van de diabeteszorg als één integraal product of prescriptie in te kopen en te declareren. De keten-dbc wordt afgesloten tussen een zorgverzekeraar en een diabeteszorggroep. Door deze nieuwe bekostigingssystematiek is een halt toegevoerd aan de versnipperde financiering van de verschillende onderdelen van de diabeteszorg.

In een zorggroep worden praktijkoverstijgende taken georganiseerd. De zorg voor de diabetespatiënt binnen de zorggroep wordt geleverd door verschillende disciplines die structureel samenwerken met de deelnemende huisartsenpraktijken. Dit gebeurt op basis van een zorgprogramma dat door de zorggroep multidisciplinair op basis van vigerende richtlijnen

wordt vastgesteld, toegepast op de lokale situatie. De betrokken disciplines zijn ten minste: de (kader)huisarts, diabetes/praktijkverpleegkundige en/of praktijkondersteuner (POH). Afhankelijk van de regio kunnen er andere disciplines aan de zorggroep deelnemen. Consultatie- en verwijfspraken zijn een integraal onderdeel van het zorgprogramma dat de zorggroep hanteert. Regionaal zullen daarom per zorggroep consensusafspraken besproken en uitgewerkt moeten worden [Sluiter 2012, Baan 2012].

#### Noot 100 Lokale en regionale richtlijnen

Op lokaal en regionaal niveau bestaat de neiging landelijke richtlijnen aan te passen. Zo werd in de regio Apeldoorn de NHG-Standaard uit 1999 behoorlijk aangescherpt. In een op praktijkniveau gerandomiseerd onderzoek in 11 solo- en 16 duo- of groepspraktijken werden 822 patiënten behandeld volgens het 'lokale protocol' en 818 volgens de NHG-Standaard. Het leidde niet tot relevante verschillen in het cardiovasculaire risico van de 2 groepen, noch tot meer of minder tevredenheid bij de patiënten. De auteurs concluderen dat het beter is energie te spenderen aan het verminderen van 'klinische inertie' dan aan het lokaal aanpassen van de richtlijnen [Van Bruggen 2008].

#### Noot 101 NDF Zorgstandaard

Een zorgstandaard is een algemeen raamwerk op hoofdlijnen voor de behandeling van mensen met een bepaalde aandoening. Het beschrijft de norm (gebaseerd op richtlijnen en wetgeving) waaraan goede zorg voor een bepaalde aandoening zowel zorginhoudelijk als procesmatig bij voorkeur moet voldoen. Dit maakt het voor alle partijen in de markt inzichtelijk wat zij kunnen en mogen verwachten in het behandelingsstraject. De NDF Zorgstandaard is het algemeen raamwerk op hoofdlijnen voor de behandeling van alle mensen met diabetes type 2 en biedt daarmee het fundament voor goede diabeteszorg in ons land.

## Literatuur

Voor verwijzingen naar NHG-Producten, zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).  
 Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM, Johnson JA, Seubert J, Qui W. Risk of acute coronary syndrome differs with glyburide and gliclazide treatment in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease: a population-based cohort study. <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2288>. 2012a.  
 Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM, Brocks DR, Light PE, Simpson SH. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2012b;14:130-8.  
 Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-32.  
 Admiraal WM, Celik F, Gerdes VE, Dallal RM, Hoekstra JB, Holleman F. Ethnic differences in weight loss and diabetes remission after bariatric surgery: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:1951-8.  
 Admiraal WM, Van Valkengoed IG, Munter JS Ld, Stronks K, Hoekstra JB, Holleman F. The association of physical inactivity with Type 2 diabetes among different ethnic groups. *Diabet Med* 2011;28:668-72.  
 Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40:804-18.  
 Ahmad J, Siddiqui MA, Ahmad H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997;20:1576.

Daarnaast biedt deze zorgstandaard concrete indicatoren om inzicht te verkrijgen in de geleverde zorg door het meten van prestaties en het vergelijken van uitkomsten. Het gaat dan om uitkomstindicatoren, procesindicatoren en indicatoren die de patiëntervaringen in de zorg in beeld brengen. Deze indicatoren hebben zowel een interne werking (verbeteren van de zorg en wetenschappelijke vakontwikkeling) als een externe werking (maatschappelijke verantwoording) waardoor de kwaliteit wordt geborgd. Voorts spelen de uitkomsten van zorg een belangrijke rol bij contractering van diabeteszorg [Nederlandse Diabetes Federatie 2012].

Hierbij moet overigens de premisse worden gemaakt, dat niet alles wat in de zorgstandaard vastgelegd wordt als wenselijke zorg ook mogelijk is: het blijft een omschrijving van de gewenste situatie, waarbij de haalbaarheid afhankelijk is van veel factoren.

#### Noot 102 Protocolaire opzet van de zorg

Uit diverse onderzoeken in de 'gewone' Nederlandse huisartsenpraktijk, met sterk uiteenlopende opzet en uitwerking, blijkt dat een goede diabetesregulering voor een substantieel deel van de diabetespopulatie mogelijk is [Goudswaard 2003, De Grauw 2002]. In Nederland prospectief cohortonderzoek werd gevonden dat in een 'shared care'-setting een normale levensverwachting bij type-2-diabetespatiënten vergeleken met de algemene bevolking haalbaar is. Een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten en albuminurie verhoogden echter het risico op verkorting van de levensverwachting [Lutgers 2009].

In 57 Nederlandse huisartsenpraktijken (n = 3391) werd een Diabetes Care Protocol geïmplementeerd dat taakdelegatie aan de POH combineerde met computerondersteunde decision making. Vergeleken met de controlepraktijken werd in de interventiepraktijken geen significant verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling gevonden maar wel in verbetering van het totaal cholesterol, LDL-cholesterol en bloeddruk [Cleveringa 2008].

Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E37-E45.  
 Anderson RT, Narayan KM, Feeney P, Goff D, Jr., Ali MK, Simmons DL, et al. Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care* 2011;34:807-12.  
 Anonymus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.  
 Arafat M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008;5:194-8.  
 Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, Shehadeh N, Kaddaha G, Liu R, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1237-42.  
 Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025 preventie en zorg in samenhang (2009). Bilthoven: RIVM, 2009. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322004.pdf>.  
 Baan CA, Van Baal PH, Jacobs-van der Bruggen MA, Verkley H, Poos MJ, Hoogvenen RT, et al. Diabetes mellitus in Nederland: schatting van de huidige ziektebelasting en prognose voor 2025. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:1052-8.  
 Baan CA, Poos MJJC. Hoe vaak komt diabetes mellitus voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid (2011). Bilthoven: RIVM, 2011.

- Baan CA, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op diabetes mellitus? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM, Bilthoven: RIVM, 2011.
- Bakker AJ, De Grauw WJ. Methoden van urineverzameling voor het bepalen van microalbuminurie: tijd voor consensus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2012-5.
- Bakker-Verschoor BP, Dekker MCG, Hensbergen JF, La Croix NM, Vrijhoef HJM, Van El W, et al. EADV-richtlijn. De uitvoering van de zelfcontrole (2004). [http://www.eadv.nl/uploaded/FILES/htmlcontent/4%20Leden/4.2%20Documenten%20leden/Richtlijnen/EADV\\_richtlijn\\_zelfcontrole.pdf](http://www.eadv.nl/uploaded/FILES/htmlcontent/4%20Leden/4.2%20Documenten%20leden/Richtlijnen/EADV_richtlijn_zelfcontrole.pdf).
- Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30:2154-63.
- Bek T, Lund-Andersen H, Hansen AB, Johnsen KB, Sandbaek A, Lauritzen T. The prevalence of diabetic retinopathy in patients with screen-detected type 2 diabetes in Denmark: the ADDITION study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:270-4.
- Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005525.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
- Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:279-89.
- Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a life span perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-90.
- Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD004654.
- Bo S, Ciccone G, Rosato R, Gancia R, Grassi G, Merletti F, et al. Renal damage in patients with Type 2 diabetes: a strong predictor of mortality. *Diabet Med* 2005;22:258-65.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- Bos V, Kunst AE, Keij-Deerenberg IM, Garssen J, Mackenbach JP. Ethnic inequalities in age- and cause-specific mortality in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2004;33:1112-9.
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-18.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956-62.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.
- Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
- Buchwald H, Estok R, Fahrback K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248-56.
- Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Crebolder H, Van Attekum T, et al. Identifying experiential expertise to support people with diabetes mellitus in applying for and participating effectively in paid work: a qualitative study. *J Occup Environ Med* 2012a;54:92-100.
- Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Messers J, Bours S, et al. Harvesting experiential expertise to support safe driving for people with diabetes mellitus: a qualitative study evaluated by peers in a survey. *Patient* 2012b;5:251-64.
- Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-604.
- Camargo JL, Stiff J, Gross JL. The effect of aspirin and vitamins C and E on HbA1c assays. *Clin Chim Acta* 2006;372:206-9.
- Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-44.
- Cavagnoli G, Comerlato J, Comerlato C, Renz PB, Gross JL, Camargo JL. HbA(1c) measurement for the diagnosis of diabetes: is it enough? *Diabet Med* 2011;28:31-5.
- Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004;27:1647-53.
- Charles M, Ejskjaer N, Witte DR, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes: the ADDITION-Denmark study. *Diabetes Care* 2011;34:2244-9.
- Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004;164:2097-104.
- Cimo A, Stergiopoulos E, Cheng C, Bonato S, Dewa CS. Effective lifestyle interventions to improve type II diabetes self-management for those with schizophrenia or schizoaffective disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2012;12:24.
- Clar C, Gill JA, Court R, Vaughn N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012;2.
- Cleveringa FG, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Combined task delegation, computerized decision support, and feedback improve cardiovascular risk for type 2 diabetic patients: a cluster randomized trial in primary care. *Diabetes Care* 2008;31:2273-5.
- Cleveringa FG, Meulenber MG, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. The association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in men with Type 2 diabetes in primary

- care: it is a matter of age. *J Diabetes Complications* 2009;23:153-9.
- Cleveringa FG, Minkman MH, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Diabetes Care Protocol: effects on patient-important outcomes. A cluster randomized, non-inferiority trial in primary care. *Diabet Med* 2010;27:442-50.
- Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012;172:761-9.
- Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine: evidence for a glycosylation gap and its relation to diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26:163-7.
- Cohen D, Dekker JJ, Peen J, Gispen-de Wied CC. Prevalence of diabetes mellitus in chronic schizophrenic inpatients in relation to long-term antipsychotic treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:187-94.
- Cohen D, Stolk RP, Grobbee DE, Gispen-de Wied CC. Hyperglycemia and diabetes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Diabetes Care* 2006b;29:786-91.
- Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641.
- Colucci RA. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med* 2011;123:24-33.
- Commissie Farmaceutische Hulp. *Farmacotherapeutisch kompas 2012*. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 2012.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375:481-9.
- Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, et al. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003;254:555-63.
- Darzi A. Quality and the NHS next stage review. *Lancet* 2008;371:1563-4.
- Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Cradock S, et al. Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:491-5.
- Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011;14:884-9.
- De Grauw WJ, Van de Lisdonk EH, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van Weel C. Insulin therapy in poorly controlled type 2 diabetic patients: does it affect quality of life? *Br J Gen Pract* 2001;51:527-32.
- De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van de Lisdonk EH, Van den Hoogen HJ, Van den Bosch WJ, Van Weel C. Outcomes of audit-enhanced monitoring of patients with type 2 diabetes. *J Fam Pract* 2002;51:459-64.
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, Kahl KG, Holt RI, Moller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry* 2009;24:412-24.
- De Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffele MG, Van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- De las Souto-Gallardo M, Bacardi GM, Jimenez CA. Effect of weight loss on metabolic control in people with type 2 diabetes mellitus: systematic review. *Nutr Hosp* 2011;26:1242-9.
- De Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-13.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-7.
- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003417.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
- DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz GJ, Yuyan DR, Ravichandran S, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
- Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112:666-73.
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of beta-cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:258-67.
- Den Engelsen C, Gorter KJ, Salome PL, Van den Donk M, Rutten GE. Remission of screen-detected metabolic syndrome and its determinants: an observational study. *BMC Public Health* 2012a;12:778.
- Den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, Van den Donk M, Salome PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012b;11:25.
- Den Engelsen C, Van den Donk M, Gorter KJ, Salome PL, Bobbink IW, Rutten GE. Opsporing van het metabool syndroom door mensen zelf hun middelomtrek te laten meten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1028.
- Diabetes prevention program research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Ned Tijdschr Geneesk*. 147[28], 1362-6. 12-7-2003.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1413.
- Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev* 2012;13:57-67.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- Dorresteyn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001488.
- Drion I, Joosten H, Santing L, Logtenberg SJ, Groenier KH, Lieveise AG, et al. The Cockcroft-Gault: a better predictor of renal function in an overweight and obese diabetic population. *Obes Facts* 2011a;4:393-9.
- Drion I, Joosten H, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Krabbe JG, Wetzels JF, et al. Consequenties van leeftijdsgebonden afkappen voor nierfunctie op de belasting van de eerste en tweede lijnsgezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011b;155:A3091.

- Drion J, Van Hateren KJ, Joosten H, Alkhalaf A, Groenier KH, Kleefstra N, et al. Chronic kidney disease and mortality risk among older patients with type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-24). *Age Ageing* 2012;41:345-50.
- Drouin P. Diamicron MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diabetes Complications* 2000;14:185-91.
- Drouin P, Standl E. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:414-21.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Duke SA, Colagiuri R, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005268.
- Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, Vulikh E, Shaw J, et al. Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:3-9.
- Ehrlich SF, Hedderson MM, Feng J, Davenport ER, Gunderson EP, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;117:1323-30.
- El-Agouza I, Abu SA, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol* 2002;24:285-9.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Pettrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2012;35:2698-705.
- European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics. EMA/CHMP/568262/2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/07/WC500109176.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf).
- European Medicines Agency (EMA). Investigation into GLP-1 based diabetes therapies concluded. No new concerns for GLP-1 therapies identified on the basis of available evidence. EMA/463027/2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146619.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146619.pdf)
- Exalto LG, Whitmer RA, Kappelle LJ, Biessels GJ. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2012;47:858-64.
- Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009;41:905-9.
- Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CB, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000;160:2117-28.
- Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
- Forouhi NG, Sattar N, Tillin T, McKeigue PM, Chaturvedi N. Do known risk factors explain the higher coronary heart disease mortality in South Asian compared with European men? Prospective follow-up of the Southall and Brent studies, UK. *Diabetologia* 2006;49:2580-8.
- Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1852-89.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
- Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543-9.
- Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
- Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-81.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT Jr, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-28.
- Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. 2004/16. 2004. Den Haag, Gezondheidsraad, 2004; *publicatie nr 2004/16*. 2004. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/0416n.pdf>
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; *publicatie nr 2006/21*. <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/200621N.pdf>
- Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res* 2010;47:199-211.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Goddijn PP, Meyboom-De Jong B, Feskens EJ, Van Ballegooye E, Bilo HJ. Verschillen tussen patienten met diabetes mellitus type 2 bij wie wel en bij wie niet wordt overgeschakeld op insulinetherapie in de tweede lijn. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1023-6.
- Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1979-87.
- Gorter KJ, Tuytel GH, De Leeuw JR, Van der Bijl JJ, Bensing JM, Rutten GE. Preferences and opinions of patients with Type 2 diabetes on education and self-care: a cross-sectional survey. *Diabet Med* 2010;27:85-91.
- Gorter KJ, Tuytel GJ, De Leeuw RR, Bensing JM, Rutten GE. Opinions of patients with type 2 diabetes about responsibility, setting targets and willingness to take medication. A cross-sectional survey. *Patient Educ Couns* 2011;84:56-61.
- Gorter KJ, Van de Laar FA, Janssen PGH, Houweling ST, Rutten GEHM. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). *BMJ Clinical Evidence* 2012;10.
- Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004a;CD003418.
- Goudswaard AN, Stolk RP, De Valk HW, Rutten GE. Improving glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus without insulin therapy. *Diabet Med* 2003;20:540-4.
- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuihthoff NP, De Valk HW, Rutten GE. Long-term effects of self-management education for patients with Type 2 diabetes taking maximal oral hypoglycaemic therapy: a randomized trial in primary care. *Diabet Med* 2004b;21:491-6.



- Goudswaard AN, Stolk RP, Zuihthoff P, De Valk HW, Rutten GE. Starting insulin in type 2 diabetes: Continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract* 2004;53:393-9.
- Greaves CJ, Brown P, Terry RT, Eiser C, Lings P, Stead JW. Converting to insulin in primary care: an exploration of the needs of practice nurses. *J Adv Nurs* 2003;42:487-96.
- Groeneveld Y, Tavenier D, Van der Steen GJMM, Polak BCP. Frequentie van screening op diabetische retinopathie bij diabetes mellitus type 2. 2013. [Submitted].
- Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;154:672-9.
- Grover SA, Lowenstein I, Kaouache M, Marchand S, Coupal L, DeCarolis E, et al. The prevalence of erectile dysfunction in the primary care setting: importance of risk factors for diabetes and vascular disease. *Arch Intern Med* 2006;166:213-9.
- Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
- Gulliford MC, Ukoumunne OC. Determinants of glycosylated haemoglobin in the general population: associations with diet, alcohol and cigarette smoking. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:615-23.
- Hajos TR, Pouwer F, De Grooth R, Holleman F, Twisk JW, Diamant M, et al. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 2012;21:1359-65.
- Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
- Hartweg J, Perera R, Montori V, Dinneen S, Neil HA, Farmer A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003205.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000;355:253-9.
- Heinrich E, Candel MJ, Schaper NC, De Vries NK. Effect evaluation of a Motivational Interviewing based counselling strategy in diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:270-8.
- Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012;344:e1771.
- Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.
- Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients: the Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-90.
- Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4810-9.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:977-89.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study. *Arch Intern Med* 2000;160:2984-90.
- Houweling ST, Timmerman GJ, Hoogstraten MF, Ubink-Veltmaat LJ, Verhoeven S, Bilo HJ. Aanbevelingen voor het instellen en aanpassen van insulinetherapie bij diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1823-7.
- Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegoie E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.
- Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of Clinical Symptomatic Hypoglycemia With Cardiovascular Events and Total Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus: A nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2012.
- Hu G, Lindstrom J, Valle TT, Eriksson JG, Jousilahti P, Silventoinen K, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892-6.
- Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
- Hunsberger M, Rosenberg KD, Donatelle RJ. Racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: findings from a population-based survey. *Womens Health Issues* 2010;20:323-8.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73-8.
- Jacobs-Van der Bruggen MA, Van Baal PH, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Briggs AH, Lawson K, et al. Cost-effectiveness of lifestyle modification in diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1453-8.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Low yield of population-based screening for Type 2 diabetes in the Netherlands: the ADDITION Netherlands study. *Fam Pract* 2007;24:555-61.
- Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Akarsubasi M, Rutten GE. Three years follow-up of screen-detected diabetic and non-diabetic subjects: who is better off? The ADDITION Netherlands study. *BMC Fam Pract* 2008;9:67.
- Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sorensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006;13:134-40.
- Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
- Johnson M, Jones R, Freeman C, Woods HB, Gillett M, Goyder E, et al. Can diabetes prevention programmes be translated effectively into real-world settings and still deliver improved outcomes? A synthesis of evidence. *Diabet Med* 2013;30:3-15.
- Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365-74.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
- Kaput J, Dawson K. Complexity of type 2 diabetes mellitus data sets emerging from nutrigenomic research: a case for dimensionality reduction? *Mutat Res* 2007;622:19-32.
- Karagiannis T, Paschos P, Palletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2

- diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
- Kemperman FA, Krediet RT, Arisz L. Formula-derived prediction of the glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration. *Nephron* 2002;91:547-58.
- Kennedy A, Bower P, Reeves D, Blakeman T, Bowen R, Chew-Graham C, et al. Implementation of self management support for long term conditions in routine primary care settings: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013;346:f2882.
- Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, Realf K, Dallosso H, et al. Effectiveness of a diabetes education and self management programme (DESMOND) for people with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: three year follow-up of a cluster randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2012;344:e2333.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
- Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.
- Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008;108:91-100.
- Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FG, Groenier KH, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:521-5.
- Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, Verhoeven S, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2007;30:1092-6.
- Kleefstra N, Landman GW, Houweling ST, Ubink-Veltmaat LJ, Logtenberg SJ, Meyboom-de Jong B, et al. Prediction of mortality in type 2 diabetes from health-related quality of life (ZODIAC-4). *Diabetes Care* 2008;31:932-3.
- Kleefstra N, Drion I, Van Hateren KJJ, Hoekstra JB, Holleman F, Goudswaard AN, et al. Glucosurie door SGLT-2 remming als behandeling van diabetes mellitus type 2: een literatuur-overzicht. [Submitted]
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Gerwen WH, Van den Hoogen HJ, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Yield of opportunistic targeted screening for type 2 diabetes in primary care: the diabscreen study. *Ann Fam Med* 2009;7:422-30.
- Klein Woolthuis EP, De Grauw WJ, Van Keeken SM, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Metsemakers JF, et al. Vascular outcomes in patients with screen-detected or clinically diagnosed type 2 diabetes: Diabscreen study follow-up. *Ann Fam Med* 2013;11:20-7.
- Klungel OH, Grobbee DE, De Boer A. Het onderbouwd voorschrijven van antihypertensiva bij hypertensie. *GeBu* 2005;39:13-24.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677-86.
- Kobberling J, Tillil H. Genetic and nutritional factors in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet* 1990;63:102-15.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:959-65.
- Koekkoek PS, Ruis C, Van den Donk M, Biessels GJ, Gorter KJ, Kappelle LJ, et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes—the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial. *J Neurol Sci* 2012;314:71-7.
- Koekkoek PS, Rutten GE, Ruis C, Reijmer YD, Van den Berg E, Gorter KJ, et al. Mild depressive symptoms do not influence cognitive functioning in patients with type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:376-86.
- Kooy A, De Jager J, Leher P, Bets D, Wulffele MG, Donker AJ, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:616-25.
- Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B(1)-(2) levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18:179-84.
- Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013;56:109-11.
- Kral JG. ABC of obesity. Management: Part III—surgery. *BMJ* 2006;333:900-3.
- Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NDF, NIV. Richtlijn Diabetische voet (2006a). CBO. <http://www.novw.org/lore/article.php?id=001>.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, NOG. Richtlijn Diabetische retinopathie, richtlijnen screening, diagnostiek en behandeling (2006b). <http://www.diliguide.nl/document/669/diabetische-retinopathie.html>.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving herziening 2009. (2009). <http://www.stivoro.nl/Upload/Richtlijn%20Tabaksverslaving%20Actualisatie%202009%20definitief.pdf>.
- LaFerrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;35 Suppl 3:S22-S25.
- Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Landman GW, Kleefstra N, Van Hateren KJ, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010a;33:322-6.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. Health-related quality of life and mortality in a general and elderly population of patients with type 2 diabetes (ZODIAC-18). *Diabetes Care* 2010b;33:2378-82.
- Landman GW, Van Hateren KJ, Kleefstra N, Groenier KH, Gans RO, Bilo HJ. The relationship between glycaemic control and mortality in patients with type 2 diabetes in general practice (ZODIAC-11). *Br J Gen Pract* 2010c;60:172-5.
- Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:861-69.
- Lin EH, Rutter CM, Katon W, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of

- diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:264-9.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-8.
- Little P, Dorward M, Gralton S, Hammerton L, Pillinger J, White P, et al. A randomised controlled trial of three pragmatic approaches to initiate increased physical activity in sedentary patients with risk factors for cardiovascular disease. *Br J Gen Pract* 2004;54:189-95.
- Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
- Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycosylated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-9.
- Loonjans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:1771-6.
- Lotti F, Corona G, Degli IS, Filimberti E, Scognamiglio V, Vignozzi L, et al. Seminal, ultrasound and psychobiological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples. *Andrology* 2013;1:229-39.
- Luijckx H, Schermer T, Bor H, Van Weel C, Lagro-Janssen T, Biermans M, et al. Prevalence and incidence density rates of chronic comorbidity in type 2 diabetes patients: an exploratory cohort study. *BMC Med* 2012;10:128.
- Lutgers HL, Gerrits EG, Sluiter WJ, Ubink-Veltmaat LJ, Landman GW, Links TP, et al. Life expectancy in a large cohort of type 2 diabetes patients treated in primary care (ZODIAC-10). *PLoS One* 2009;4:e6817.
- Maassen JA, Lemkes HH, Losekoot M. Van gen naar ziekte; 'maturity-onset diabetes of the young' (MODY), monogenetisch overervende vormen van diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1352-3.
- Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:547-59.
- Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, Ewing B, Maher AR, Hu J, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA* 2013;309:2250-61.
- Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232-47.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1221-38.
- McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291-9.
- McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50583/>.
- Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
- Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013.
- Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1577-85.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-4.
- Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, et al. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:479-84.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160:909-17.
- Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, Macconell LA, Okerson T, Wolka AM, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448-60.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005;41:281-8.
- Nabuurs-Franssen MH, Houben AJ, Tooke JE, Schaper NC. The effect of polyneuropathy on foot microcirculation in Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1164-71.
- Nagajothi N, Adigopula S, Balamuthusamy S, Velazquez-Cecena JL, Raghunathan K, Khraisat A, et al. Pioglitazone and the risk of myocardial infarction and other major adverse cardiac events: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Ther* 2008;15:506-11.
- National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_diabetesUp/diabetes-ckd-update-2012.pdf).
- Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
- Naushahi MJ, De Grauw WJ, Avery AJ, Van Gerwen WH, Van de Lisdonk EH, Van Weel C. Risk factors for development of impaired renal function in Type 2 diabetes mellitus patients in primary care. *Diabet Med* 2004;21:1096-101.
- Nederlandse Diabetes Federatie. Sport en bewegen bij diabetes mellitus. Leusden: Nederlandse Diabetes Federatie, 2000.
- Nederlandse Diabetes Federatie. NDF Zorgstandaard. Transparantie en kwaliteit van diabeteszorg voor mensen met diabetes type 2 (2007). Nederlandse Diabetes Federatie. <http://www.diabetesfederatie.nl/ndf-zorgstandaard-2.html>.
- Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie. Richtlijn Polyneuropathie (2005). Van Zuiden Communications B.V. <http://www.nvknf.nl/consensus/Polyneuropathie/richtlijn%20pnp%20nvknf%20vknf%20vknf%202005.pdf>.
- Nefs G, Pouwer F, Denollet J, Pop V. The course of depressive symptoms in primary care patients with type 2 diabetes: results from the Diabetes, Depression, Type D Personality Zuidoost-Brabant (DiADZoB) Study. *Diabetologia* 2012;55:608-16.
- Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive

- tive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *October 7, 2003. Circulation* 2003;108:2941-8.
- Neumiller JJ, Campbell RK. Liraglutide: a once-daily incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2009;43:1433-44.
- Nijpels G, Popp-Snijders C, Kostense PJ, Bouter LM, Heine RJ. Fasting proinsulin and 2-h post-load glucose levels predict the conversion to NIDDM in subjects with impaired glucose tolerance: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996;39:113-8.
- Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patiënten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1068-70.
- Norris SL, Carson S, Roberts C. Comparative effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome: a meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2007;3:127-40.
- Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-87.
- Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148:855-68.
- Norris SL, Lee N, Thakurta S, Chan BK. Exenatide efficacy and safety: a systematic review. *Diabet Med* 2009;26:837-46.
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e33411.
- NVOG. Richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap'. [http://www.nvog-documenten.nl/index.php?page=richtlijn/item/pagina.php&id=27424&richtlijn\\_id=863](http://www.nvog-documenten.nl/index.php?page=richtlijn/item/pagina.php&id=27424&richtlijn_id=863). 4-6-2010.
- Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1599-601.
- Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients—absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:226-36.
- Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med* 2011;28:1352-61.
- Pan C, Yang W, Barona JP, Wang Y, Niggli M, Mohideen P, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabet Med* 2008;25:435-41.
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991-6.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Patja K, Jousilahti P, Hu G, Valle T, Qiao Q, Tuomilehto J. Effects of smoking, obesity and physical activity on the risk of type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *J Intern Med* 2005;258:356-62.
- Phe V, Roupert M. Erectile dysfunction and diabetes: a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies. *Diabetes Metab* 2012;38:1-13.
- Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;334:777-83.
- Polonsky WH, Hajos TR, Dain MP, Snoek FJ. Are patients with type 2 diabetes reluctant to start insulin therapy? An examination of the scope and underpinnings of psychological insulin resistance in a large, international population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1169-74.
- Poos MJJC, Gommer AM. Beschrijving gebruikte bronnen. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/gezichtsstoornissen/bronnen/11-12-2006>.
- Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24:1460-7.
- Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
- Rani PK, Raman R, Rachapalli SR, Pal SS, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors for severity of diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Sci* 2010;64:51-7.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD006060.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006739.
- Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4.
- RIVM. Diabetes in Nederland. Omvang, risicofactoren en gevolgen, nu en in de toekomst (2007). Bilthoven:RIVM. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/260322001.pdf>.
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poirout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S119-S124.
- Rohatgi A, McGuire DK. Effects of the thiazolidinedione medications on micro- and macrovascular complications in patients with diabetes—update 2008. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008;22:233-40.
- Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, Reverter JL, Johnston S, et al. Renal function changes in microalbuminuric normotensive type II diabetic patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Diabetes Care* 1993;16:597-600.
- Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomized, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1778-88.
- Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Kappelle LJ, Rutten GE. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1261-5.
- Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:189-92.
- Rutten GE. Repaglinide, mogelijk een therapeutische aanwinst bij diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1547-50.

- Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirlaque MD, Feskens E, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol* 2012.
- Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002966.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:2594-602.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002967.
- Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004;27:2306-11.
- Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long-term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in normotensive type 2 diabetic patients: results of a 4-year, prospective, randomized study. *Diabet Med* 1996;13:120-4.
- Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared to routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: the ADDITION-Europe study (clinical trial registration number NCT00237549). *Lancet* 2013 [Submitted].
- Schaper NC, Apelqvist J, Bakker K. Reducing lower leg amputations in diabetes: a challenge for patients, healthcare providers and the healthcare system. *Diabetologia* 2012;55:1869-72.
- Schaper NC, Nabuurs-Franssen MH. The diabetic foot: pathogenesis and clinical evaluation. *Semin Vasc Med* 2002;2:221-8.
- Schaer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567-76.
- Scherthauer G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-42.
- Schoepf D, Potluri R, Uppal H, Natalwala A, Narendran P, Heun R. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *Eur Psychiatry* 2012;27:33-42.
- Schopman JE, Simon ACR, Hoefnagel SJM, Hoekstra JBL, Scholten RJPM, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. [Submitted].
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8.
- Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:804-12.
- Seghieri G, De Bellis A, Anichini R, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Does parity increase insulin resistance during pregnancy? *Diabet Med* 2005;22:1574-80.
- Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* 2012;14 Suppl 1:9-13.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070-80.
- Shyngdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006423.
- Simmons RK, Echouffo-Tcheugui JB, Sharp SJ, Sargeant LA, Williams KM, Prevost AT, et al. Screening for type 2 diabetes and population mortality over 10 years (ADDITION-Cambridge): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2012.
- Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004714.
- Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2013;1-6.
- Sjostrom CD, Lissner L, Wedel H, Sjostrom L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res* 1999;7:477-84.
- Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Boucharid C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
- Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
- Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;1-11.
- Sluiter A, Van Wijland JJ, Arntzenius AB, Bots AFE, Dijkhorst-Oei LT, Van der Does FEE, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Diabetes mellitus type 2. *Huisarts Wet* 2012;55:S1-S12.
- Smirnakis KV, Chasan-Taber L, Wolf M, Markenson G, Ecker JL, Thadhani R. Postpartum diabetes screening in women with a history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2005;106:1297-303.
- Smith DM, Pickering RM, Lewith GT. A systematic review of vanadium oral supplements for glycaemic control in type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2008;101:351-8.
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003;26:2604-8.
- Stasenka M, Liddell J, Cheng YW, Sparks TN, Killion M, Caughey AB. Patient counseling increases postpartum follow-up in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:522-6.
- Stadius Muller IM, De Grauw WJC, Van Gerwen WHEM, Bartelink ML, Van den Hoogen HJM, Rutten GEHM. Incidentie van voetulcera en amputaties bij diabetes-mellitus-type-2-patienten in de huisartsenpraktijk, regio Nijmegen 1993-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003a;147:607-11.
- Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, Kenge AP, Knol MJ, Leufkens HG, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1608-14.
- Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in

- adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 2012;55:2593-603.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeflen TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeflen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
- Suksomboon N, Poolsup N, Sinprasert S. Effects of vitamin E supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:53-63.
- Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD006383.
- Tack CJ, Lutterman JA. Problemen bij de interpretatie van het percentage geglyceerd hemoglobine bij patiënten met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2289-92.
- Tarim O, Kucukerdogan A, Gunay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999;41:357-62.
- Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:65-74.
- Ter Wee PM, Jorna AT. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:719-24.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28 Suppl 1:8-14.
- Thomas GN, Scragg R, Jiang CQ, Chan W, Marz W, Pilz S, et al. Hyperglycaemia and vitamin D: a systematic overview. *Curr Diabetes Rev* 2012;8:18-31.
- Thoolen B, De Ridder D, Bensing J, Maas C, Griffin S, Gorter K, et al. Effectiveness of a self-management intervention in patients with screen-detected type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2832-7.
- Torloni MR, Betran AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10:194-203.
- Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. Rethink Organization to improve Education and Outcomes (ROMEO): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:745-7.
- Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ* 2012;38:108-23.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- 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 metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124:136-45.
- Uitewaal P, Bruijnzeels M, De Hoop T, Hoes A, Thomas S. Feasibility of diabetes peer education for Turkish type 2 diabetes patients in Dutch general practice. *Patient Educ Couns* 2004;53:359-63.
- Uitewaal PJ, Manna DR, Bruijnzeels MA, Hoes AW, Thomas S. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review. *Prev Med* 2004b;39:1068-76.
- Ujic-Voortman JK. Diabetes. In: *GGD Amsterdam, cluster Epidemiologie, Documentatie en Gezondheidsbevordering (EDG)* (2009). Amsterdam: GGD, 2009a.
- Ujic-Voortman JK, Schram MT, Jacobs-van der Bruggen MA, Verhoeff AP, Baan CA. Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. *Eur J Public Health* 2009b;19:511-5.
- UK prospective diabetes study group. 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.
- UK Prospective Diabetes Study 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* 1998a;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998b;317:703-12.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:1125-36.
- Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790-9.
- Van 't Riet E, Alsema M, Nijpels G, Dekker JM. Schatting van het individuele risico op diabetes: niet op grond van overgewicht alleen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2385-8.
- Van 't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM. Relationship between A1c and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care* 2010;33:61-6.
- Van 't Riet E, Rijkkelijkhuizen JM, Alsema M, Nijpels G, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. HbA1c is an independent predictor of non-fatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:23-31.
- Van Avendonk MJ, Gorter KJ, Van den Donk M, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands. *Prim Care Diabetes* 2009a;3:23-8.
- Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009b;11:415-32.
- Van Bakel AM, Zantinga EM. Lichaamsgewicht: Neemt het aantal mensen met overgewicht of ondergewicht toe of af? In: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid* (2010). Bilthoven: RIVM, 2010.
- Van Beekveld JL, Timmerman MM, Hart HE. Mondzorg bij diabetescontrole? *Huisarts Wet* 2013;56:179-81.
- Van Bruggen R, Gorter KJ, Stolk RF, Verhoeven RF, Rutten GE. Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes. *Fam Pract* 2008;25:430-7.
- Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:154-63.

- Van de Laar FA, Van de Lisdonk EH, Lucassen PL, Stafleu A, Mulder J, Van den Hoogen HJ, et al. Eating behaviour and adherence to diet in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:788-94.
- Van den Donk M, Sandbaek A, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Simmons RK, Wareham NJ, et al. Screening for type 2 diabetes. Lessons from the ADDITION-Europe study. *Diabet Med* 2011;28:1416-24.
- Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbaek A, Lauritzen T, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy compared with routine care on self-reported health status, general well-being, diabetes-specific quality of life and treatment satisfaction in screen-detected type 2 diabetes patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. [Submitted].
- Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Grootenhuis PA, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Randomized study of two different target levels of glycemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. *Diabetes Care* 1998;21:2085-93.
- Van der Heijden AA, Hoogenveen RT, Feenstra TL, Niessen LW, De Bruijne MC, Dekker JM, et al. Modelling integrated care for diabetes base don observational data: the MICADO model. *Diabetologia* 2011;Suppl 1,54:S134.
- Van der Wulp I, De Leeuw JR, Gorter KJ, Rutten GE. Effectiveness of peer-led self-management coaching for patients recently diagnosed with Type 2 diabetes mellitus in primary care: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2012;29:e390-e397.
- Van Eijk KN, Blom JW, Gussekloo J, Polak BC, Groeneveld Y. Diabetic retinopathy screening in patients with diabetes mellitus in primary care: Incentives and barriers to screening attendance. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96:10-6.
- Van Hateren KJ, Drion I, Kleefstra N, Groenier KH, Houweling ST, Van der Meer K, et al. A prospective observational study of quality of diabetes care in a shared care setting: trends and age differences (ZODIAC-19). *BMJ Open* 2012;2.
- Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Schaper NC, Bakker K. Reduction in diabetes-related lower-extremity amputations in The Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004;27:1042-6.
- Van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenstel. Bilthoven: RIVM, 2007. <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:11990&type=org&disposition=inline>
- Van Sluijs EM, Van Poppel MN, Stalman WA, Van Mechelen W. Feasibility and acceptability of a physical activity promotion programme in general practice. *Fam Pract* 2004;21:429-36.
- Van Sluijs EMF, Van Poppel MNM, Twisk JWR, Chin A, Paw JMM, Calfas KJ, et al. The (in)effectiveness of a tailored physical activity intervention in general practice: results of a randomized controlled trial. In: Van Sluijs E.M.F. Effectiveness of physical activity promotion: the case of general controlled trial [dissertatie]. Amsterdam: Vrije Universiteit Amsterdam, 2004b.
- Van Splunter MMI, Van der Heijden AAWA, Welschen LMC, Dekker JM, Snoek FJ, Enzlin P, et al. Prevalence and correlates of sexual dysfunction in men and women with type 2 diabetes. 2012. [Submitted].
- Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002187.
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 1 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [http://www.nvdietist.nl/temp/585081007/Verenso\\_deel\\_1\\_RL\\_Diabetes\\_kwetsbare\\_ouderen\\_2011.pdf](http://www.nvdietist.nl/temp/585081007/Verenso_deel_1_RL_Diabetes_kwetsbare_ouderen_2011.pdf).
- Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings- of verpleeghuizen. Deel 2 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [http://www.nvdietist.nl/temp/585081007/Verenso\\_deel\\_2\\_RL\\_Diabetes\\_kwetsbare\\_ouderen\\_2011.pdf](http://www.nvdietist.nl/temp/585081007/Verenso_deel_2_RL_Diabetes_kwetsbare_ouderen_2011.pdf).
- Viltsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- Visscher TL, Seidell JC. Time trends (1993-1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1309-16.
- Vivante A, Golan E, Tzur D, Leiba A, Tirosh A, Skorecki K, et al. Body Mass Index in 1.2 Million Adolescents and Risk for End-Stage Renal Disease. *Arch Intern Med* 2012;172.
- Wallner LP, Sarma AV, Kim C. Sexual functioning among women with and without diabetes in the Boston Area Community Health Study. *J Sex Med* 2010;7:881-7.
- Waugh N, Scotland G, McNamee P, Gillett M, Brennan A, Goyder E, et al. Screening for type 2 diabetes: literature review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-xi, 1.
- Wermeling PR, Gorter KJ, Van Stel HF, Rutten GE. Both cardiovascular and non-cardiovascular comorbidity are related to health status in well-controlled type 2 diabetes patients: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2012a;11:121.
- Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, Aridine de Wit G, Van der Graaf Y, Rutten GE. Towards a more efficient diabetes control in primary care: six-monthly monitoring compared with three-monthly monitoring in type 2 diabetes - The EFFIMODI trial. Design of a randomised controlled patient-preference equivalence trial in primary care. *BMC Fam Pract* 2010;11:35.
- Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, Beulens JWJ, Rutten GEHM. Frequency of monitoring diabetes in primary care: what do well-controlled patients prefer? *Can J Diab* 2012b;36:187-92.
- WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation (2006). [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf).
- WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation (2011). [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf).
- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654-64.
- Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012;55:2895-905.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland J, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- Zavrelava H, Hoekstra T, Alsema M, Welschen LM, Nijpels G, Moll AC, et al. Progression and regression: distinct developmental patterns of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes treated in the diabetes care system west-friesland, the Netherlands. *Diabetes Care* 2011;34:867-72.
- Zoungas S, De Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009;32:2068-74.