



# NHG-Standaard

## Diabetes mellitus type 2 (M01)

NHG-werkgroep::

Barents ESE, Bilo HJG, Bouma M, Dankers M, De Rooij A, Hart HE, Houweling ST, IJzerman RG, Janssen PGH, Kerssen A, Oud M, Palmén J, Van den Brink-Muinen A, Van den Donk M, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma Tj

Versie 5.5, november 2021

© Nederlands Huisartsen Genootschap



## Belangrijkste wijziging

- In november 2021 is een [medicamenteus stappenplan](#) voor niet-kwetsbare patiënten met een zeer hoog risico op hart- vaatziekten toegevoegd.
- In mei 2021 zijn de [adviezen over de niet-medicamenteuze behandeling](#) herzien.
- In september 2018 is het medicamenteuze stappenplan bij diabetes mellitus type 2 geactualiseerd.



## Kernboodschappen

- Doel van de behandeling is het voorkomen 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).
- Voor niet-kwetsbare patiënten met een levensverwachting > 5 jaar en eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten geldt een afwijkend medicamenteus stappenplan. Dit stappenplan is naast behandeling van de bestaande hyperglykemie ook gericht op verlaging van het risico op hart- en vaatziekten en/ of progressie van de chronische nierschade dan wel hartfalen. SGLT2-remmers en GLP1-agonisten vormen de basis van de medicamenteuze behandeling bij deze groep.
- Voor overige patiënten zijn metformine, sulfonylureumderivaten (bij voorkeur gliclazide) en insuline de belangrijkste middelen. Schrijf de overige bloedglucoseverlagende middelen alleen op indicatie voor.
- De streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> is ≤ 53 mmol/mol voor elke patiënt die behandeld wordt met leefstijladviezen en medicatie uit behandelstap 1. Vanaf behandelstap 2 is de streefwaarde afhankelijk van de leeftijd en de ziekteduur. Bij (kwetsbare) ouderen is de streefwaarde in het algemeen hoger.
- Stel de indicatie voor een antihypertensivum en een statine volgens [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#).
- De diabeteszorg wordt steeds meer geïndividualiseerd wat betreft de te behalen streefwaarden en controlefrequenties.



# Inleiding

## Scope

Richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met diabetes mellitus type 2 binnen de huisartsenpraktijk met als doel complicaties, zoals hart- en vaatziekten, nefro-, retino- en neuropathie, te voorkomen of te vertragen en eventuele klachten te verminderen.

Zie ook: Detail nr. 1 Scope

## Afstemming

- Deze standaard sluit voor de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren aan bij [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#).
- De complexiteit van deze NHG-Standaard bemoeilijkt de implementatie van de aanbevelingen. Om de uitvoerbaarheid van de richtlijnen te bevorderen, verwijzen we naar het boek *Protocollaire diabeteszorg*.
- De minimaal vast te leggen gegevens over de diabeteszorg zijn samengevat in de [e-Diabetes Mellitus kernset](#) (NAD/NDF 2012), die ook het NHG heeft goedgekeurd. Deze gegevens zijn te gebruiken als basis voor de indicatoren over de diabeteszorg.
- Raadpleeg voor de beschrijving van de diabetesindicatoren [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).

# Achtergronden

## Epidemiologie

- In 2007 waren er in Nederland circa 740.000 mensen met gediagnosticeerde diabetes. De prevalentie bedroeg 40 per 1000 mannen en 41 per 1000 vrouwen.
- In de leeftijdsgroep 40-70 jaar komt diabetes meer bij mannen voor dan bij vrouwen.
- In de groep 75 jaar en ouder komt diabetes meer bij vrouwen voor.
- 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.
- Diabetes mellitus type 2 heeft een hogere prevalentie onder mensen met een lagere sociaaleconomische status.
- Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de behandeling bij personen van Turkse, Marokkaanse en Surinaamse afkomst anders moet zijn dan bij de autochtone bevolking, lijken interventies bij deze groeperingen minder effectief.

Zie ook: Detail nr. 2 Epidemiologie

## Etiologie en pathofysiologie

- Bij het ontstaan van diabetes mellitus type 2 spelen genetische en omgevingsfactoren een rol.
- Pathofysiologisch kenmerkt de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2 zich door 2 verschijnselen:
  - onvoldoende insulinesecretie door bètaceldisfunctie
  - insulineresistentie in lever-, spier- en vetweefsel
- 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 insulineaarden
  - verhoogde triglyceridenwaarden en verlaagde HDL-cholesterolwaarden
- 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 (incretines), geproduceerd door de dunne darm, op het moment dat het voedsel passeert, een rol.
  - 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 insulineproductie onvoldoende gestimuleerd en de glucagonafgifte onvoldoende geremd, met als gevolg hyperglykemie.

Zie ook: Detail nr. 3 Etiologie en pathofysiologie

## Multifactoriële behandeling

Vanwege het verhoogde risico op hart- en vaatziekten is de behandeling van diabetes mellitus type 2 multifactorieel.

- De behandeling richt zich niet alleen op afname van de hyperglykemie - wat daarbij het risico op micro- en waarschijnlijk ook macrovasculaire complicaties reduceert - maar ook op de aanpak van andere cardiovasculaire risicofactoren.
- Extra aandacht is nodig ter bescherming van de nieren, omdat zowel een verminderde nierfunctie als albuminurie het risico op cardiovasculaire morbiditeit, eindstadium nierfalen en mortaliteit verhoogt. De kans hierop wordt groter naarmate de nierfunctie verder afneemt en/of de albuminurie toeneemt. Verder heeft een verminderde nierfunctie consequenties voor de keus en dosering van de medicatie en voor het verwijfsbeleid.
- Daarnaast is aandacht nodig voor de preventie en behandeling van retino- en neuropathie. Polyneuropathie, perifere vaatlijden, standsafwijkingen van de voet en inadequaat schoeisel zijn, vaak in combinatie, de belangrijkste oorzaken van voetulcera.
- Naast perifere neuropathie kan er autonome neuropathie ontstaan. Dit kan leiden tot maag-, darm-, en blaasfunctiestoornissen, seksuele stoornissen en stoornissen in de houdingsafhankelijke bloeddrukregulatie.

Zie ook: Detail nr. 4 Multifactoriële behandeling

## 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 is de relatieve toename groot.

Zie ook: Detail nr. 5 Cardiovasculaire aandoeningen

### Chronische nierschade

Van het totaal aantal nieuwe patiënten met nierfunctievervangende therapie was in 2005 18% diabetespatiënt. De verwachting is dat chronische nierschade vaker zal optreden, omdat diabetes mellitus type 2 op steeds jongere leeftijd ontstaat. Daarnaast neemt de levensverwachting toe doordat de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is verbeterd.

Zie ook: Detail nr. 6 Chronische nierschade

### Neuropathie

Per standaard huisartsenpraktijk (2350 patiënten) zijn er ongeveer 40 patiënten met polyneuropathie (zie [LTA Diabetes mellitus type 2](#)). 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.



Zie ook: Detail nr. 7 Neuropathie

### **Diabetische voet**

In de periode 2010-2013 bedroeg de incidentie van voetulcera bij mensen met diabetes 0,34% (0,22-1,08%). Het aantal amputaties wordt in Nederland niet systematisch gerapporteerd.

Zie ook: Detail nr. 8 Diabetische voet

### **Retinopathie**

De prevalentie van retinopathie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 is 14%. Retinopathie kan al aanwezig zijn wanneer de diagnose diabetes mellitus wordt gesteld.

Zie ook: Detail nr. 9 Retinopathie

### **Comorbiditeit**

De prevalentie van comorbiditeit bij type 2-diabetespatiënten is hoog.

Zie ook: Detail nr. 10 Comorbiditeit

### **Depressie**

Depressie komt 2 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.

Zie ook: Detail nr. 11 Depressie

### **Cognitieve stoornissen**

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie. Mensen met type 2-diabetes hebben al in de 1<sup>e</sup> jaren geringe cognitieve beperkingen. De achteruitgang van cognitieve functies is in het algemeen niet sterker dan bij mensen zonder diabetes; wel is de kans op de ziekte van Alzheimer duidelijk verhoogd.

Zie ook: Detail nr. 12 Cognitieve stoornissen

### **Schizofrenie**

Onder schizofreniepatiënten is de prevalentie van type 2-diabetes hoger dan in de algemene bevolking.

Zie ook: Detail nr. 13 Schizofrenie



## 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-converting enzyme'-remmers (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.

Zie ook: Detail nr. 14 Seksuele disfunctie

## Infecties

Type 2-diabetespatiënten hebben een 25-45% hoger risico op lage luchtweginfecties, urineweginfecties, bacteriële huid- en slijmvliesinfecties en schimmelinfecties. Bij veelvoorkomende infecties zijn de risico's op recidieven nog hoger.

Zie ook: Detail nr. 15 Infecties

## Kanker

De prevalentie van kanker is hoger onder diabetespatiënten dan in de algemene bevolking. Een verbeterde glykemische controle verlaagt het risico op het ontstaan van kanker bij diabetespatiënten niet.

Zie ook: Detail nr. 16 Kanker



## Richtlijnen diagnostiek

### Opsporing

- Bepaal 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 pijn en sensibiliteitsstoornissen.
- Bepaal in het kader van een spreekuurbezoek driejaarlijks de bloedglucosewaarde bij personen > 45 jaar én:
  - BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>
  - diabetes mellitus type 2 bij ouders, broers of zussen
  - hypertensie (systolische bloeddruk > 140 mmHg of behandeling voor hypertensie)
  - vetstofwisselingsstoornissen (HDL-cholesterol  $\leq 0,90$  mmol/l, triglyceriden > 2,8 mmol/l)
  - (verhoogd risico op) hart- en vaatziekten (zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#))
  - Turkse, Marokkaanse of Surinaamse afkomst
  - Hindoestaanse afkomst ( $\geq 35$  jaar)
- Controleer bij vrouwen met zwangerschapsdiabetes gedurende de eerste 5 jaar jaarlijks de nuchtere glucosewaarde, daarna om de 3 jaar.

Zie ook: Detail nr. 17 Opsporing

### Vaststellen van diabetes mellitus

- Stel de diagnose diabetes mellitus bij 2 nuchtere plasmaglucozewaarden  $\geq 7,0$  mmol/l, op 2 verschillende dagen.
- Ook is sprake van diabetes mellitus 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](#)).
- Bepaal de HbA<sub>1c</sub>-waarde niet voor de opsporing en diagnostiek van diabetes.
- Bij een geringe verhoging van de nuchtere waarden spreekt men van een gestoorde nuchtere glucosewaarde ([tabel 1](#)).
- Bij een gestoorde glucosetolerantie is sprake van niet-nuchtere glucosewaarde tussen 7,8 en 11,0 mmol/l bij een normale nuchtere glucosewaarde.
- Een gestoorde nuchtere glucosewaarde en een gestoorde glucosetolerantie wijzen beide op een grotere kans op het ontwikkelen van diabetes mellitus en op een verhoogd cardiovasculair risico.

Tabel 1. Referentiewaarden voor diagnoses \*

		Veneus plasma
<b>Normaal</b>	Glucosewaarde nuchter [mmol/l]	< 6,1
	Glucosewaarde niet nuchter [mmol/l]	< 7,8
<b>Gestoorte nuchtere glucosewaarde</b>	Glucosewaarde nuchter [mmol/l]	≥ 6,1 en < 7,0 én
	Glucosewaarde niet nuchter [mmol/l]	< 7,8
<b>Gestoorte glucosetolerantie</b>	Glucosewaarde nuchter [mmol/l]	< 6,1 én
	Glucosewaarde niet nuchter [mmol/l]	≥ 7,8 en < 11,1
<b>Diabetes mellitus</b>	Glucosewaarde nuchter [mmol/l]	≥ 7,0
	Glucosewaarde niet nuchter [mmol/l]	≥ 11,1

\* World Health Organisation/International Diabetes Federation, 2006. Gestoorte nuchtere glucosewaarde en gestoorde glucosetolerantie kunnen gecombineerd voorkomen.

- Herhaal de nuchtere glucosebepaling in het laboratorium na 3 maanden. Controleer de patiënt jaarlijks, als ook dan de diagnose diabetes mellitus niet wordt gesteld. Bepaal daarnaast het cardiovasculaire risicoprofiel (zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#)).
- Draagbare glucosemeters zijn gekalibreerd naar veneuze plasmaglucozewaarden. Deze meters kunnen, zelfs bij regelmatig ijken, een meetfout hebben van 10-15% . Laat daarom bij marginaal afwijkende waarden bij capillaire meting alsnog een bepaling in het laboratorium verrichten.
- Vooral bij mensen met een BMI < 27 kg/m<sup>2</sup> dient bij de diagnosestelling extra aandacht te bestaan voor het type diabetes. Er bestaan enkele varianten die kunnen lijken op type 2-diabetes:
  - maturity-onset diabetes of the young (MODY). Dit is een groep van autosomaal dominant overervende ziekten waarbij een monogenetisch bètaceldefect leidt tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte.
  - latent autoimmune diabetes in adults (LADA). 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. Start dan snel met insulinetherapie.

Zie ook: Detail nr. 18 Vaststellen van diabetes mellitus

## Risico-inventarisatie

### Cardiovasculair risicoprofiel

Stel het actuele cardiovasculair risicoprofiel vast conform de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#)).

### Diabetische nefro- en retinopathie

Ga de aanwezigheid van diabetische nefro- en retinopathie na.

- Verricht bij chronische nierschade ( $\geq 3$  maanden verminderde nierfunctie en/of verhoogde albuminurie en/of specifieke sedimentsafwijkingen) aanvullend onderzoek conform de [NHG-Standaard Chronische Nierschade](#).
- Verricht zo snel mogelijk, maar in ieder geval binnen 3 maanden na de diagnose, fundusfotografie (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

## Voetonderzoek

Onderzoek de voeten, met speciale aandacht voor:

- kleur
- standsafwijkingen (bijvoorbeeld hallux valgus of klauwstand van de tenen)
- nagelafwijkingen
- drukplekken, eelt of kloven
- voetulcera of amputaties
- protectieve sensibiliteit: verricht onderzoek met een 10 g Semmes-Weinstein monofilament op drie plaatsen onder de voet: hallux, MTP-1 en MTP-5.
  - Er is sprake van een gestoorde protectieve sensibiliteit, wanneer het monofilament niet wordt gevoeld op een van deze plaatsen;
- arteriële pulsaties: palpeer de a. dorsalis pedis en de a. tibialis post.
  - Verricht een Doppler-onderzoek bij afwezigheid van beide pulsaties (aanwezigheid van één van beide pulsaties wordt als normaal beschouwd).  
Bij mono- of bifasische Dopplertonen (trifasische tonen zijn normaal) is er een indicatie voor bepaling van de enkelarmindex (zie de [NHG-standaard Perifeer arterieel vaatlijden](#))

Zie ook: Detail nr. 19 Voetonderzoek

## Risico op ulcera

Het risico op voetulcera wordt bepaald met de diabetische voet risico classificatie (Sims):

- laag risico (Sims 0): normale protectieve sensibiliteiten geen perifeer arterieel vaatlijden. Hierbij is jaarlijkse controle van de voeten voldoende.
- licht verhoogd risico (Sims 1): verlies van protectieve sensibiliteit of perifeer arterieel vaatlijden (PAV) zonder tekenen van lokaal verhoogde druk. Hierbij is zesmaandelijks controle van de voeten aangewezen.
- hoog risico (Sims 2): combinatie van verlies van protectieve sensibiliteiten/of PAV en/of tekenen van lokaal verhoogde druk
- sterk verhoogd risico (Sims 3): voetulcus of amputatie in de voorgeschiedenis, inactieve Charcot-voet, eindstadium nierfalen (eGFR < 15 ml/min) of nierfunctie vervangende therapie (dialyse). Zowel bij hoog als bij sterk verhoogd risico vindt verwijzing plaats naar een podotherapeut, die de verdere controles verricht, met tenminste een jaarlijks bericht aan de huisarts.

## Richtlijnen beleid

Stel samen met de patiënt het beleid vast. Naast voorlichting is het belangrijk om educatie te geven, zodat de patiënt zo goed mogelijk weet welke bijdrage hij zelf aan de behandeling kan leveren en hoeveel verantwoordelijkheid hij heeft.

### Voorlichting en advies

- Geef informatie over de achtergrond van de ziekte, niet-medicamenteuze adviezen, behandeling en controlebeleid, complicaties en factoren die de prognose bepalen.
- Een goede leefstijl is erg belangrijk. Besteed hier ruimschoots aandacht aan en zorg dat de voorlichting aansluit op de behoeften, mogelijkheden en gewoonten van de patiënt. Probeer ervoor te zorgen dat de patiënt zijn eigen doelen formuleert. [Tabel 4](#) bevat een korte checklist van de punten die aan de orde horen te komen.
- Ook groepseducatie is een optie. Maak hierbij onderscheid tussen mensen die pas kort of al langer diabetes hebben en houd ook rekening met opleidingsniveau en specifieke doelgroepen, zoals migranten.
- Adviseer vanwege de grotere kans op tandheelkundige problematiek bij mensen met diabetes tweemaal per jaar bezoek aan de tandarts en/of mondhygiënist. Het voorkomen van parodontitis is ook van belang voor de glucoseregulatie.
- Adviseer de griepvaccinatie (zie [NHG/SNPG-Handleiding Griepvaccinatie](#)). Griepvaccinatie leidt tot een forse vermindering van complicaties (pneumonie, exacerbatie COPD, myocardinfarct, acute glykemische ontregeling, hartfalen) en daarmee gepaard gaande ziekenhuisopnames en ook tot verlaging van mortaliteit.
- In beginsel zijn er geen beperkingen van de rijgeschiktheid en het uitoefenen van een beroep.

Zie ook: Detail nr. 20 Voorlichting en advies

### Thuisarts

Verwijs naar de informatie over diabetes mellitus type 2 op [Thuisarts.nl](#), die is gebaseerd op deze NHG-Standaard.

Tabel 4. 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 voor 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 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.

## Kwaliteit van leven

- Het doel van de behandeling is een zo lang mogelijk leven met behoud van zo veel mogelijk 'kwaliteit van leven in relatie tot de gezondheid'.
- De effectiviteit van zelfmanagement op zelfredzaamheid en kwaliteit van leven is beperkt.
- Lagere fysieke en mentale kwaliteit van leven is geassocieerd met hogere cardiovasculaire en totale mortaliteit.
- Probeer daarom niet alleen complicaties te voorkomen, maar ook de belasting van de behandeling zo veel mogelijk te beperken en rekening te houden met de wensen van de patiënt.
- Intensivering van de behandeling leidt tot iets meer tevredenheid over de verleende zorg. Dit hoeft niet te betekenen dat alle patiënten alle streefwaarden voor glucose, bloeddruk en lipiden halen.
- Over zelfzorg hebben Nederlandse diabetespatiënten onderling sterk verschillende voorkeuren. Uiteindelijk is de patiënt zelf verantwoordelijk voor het halen van zijn behandeldoelen; probeer, samen met de praktijkondersteuner, de patiënt hierbij zo goed mogelijk te ondersteunen.

Zie ook: Detail nr. 21 Kwaliteit van leven

## Niet-medicamenteuze adviezen

Overgewicht en te weinig lichaamsbeweging spelen een belangrijke rol in het ontstaan en de progressie van diabetes mellitus type 2 (DM2). Een gezonde leefstijl vormt daarom de basis van de behandeling en blijft belangrijk gedurende het hele ziektebeloop. Bij nieuwe patiënten met licht tot matig verhoogde glucosewaarden kan, zeker als er geen klachten zijn, het effect van leefstijlverbetering gedurende enkele maanden worden afgewacht, voordat gestart wordt met medicatie.

De leefstijladviezen voor mensen met DM2 komen in grote lijnen overeen met de adviezen voor de algemene bevolking, maar dienen vooral nadrukkelijker bij deze patiëntengroep onder de aandacht te worden gebracht.

Centrale thema's zijn: stoppen met roken, voldoende bewegen, gezonde voeding en gewichtsverlies bij overgewicht. Overleg of de patiënt begeleiding nodig heeft om deze leefstijlaspecten aan te pakken. Spreek doelen en tijdspaden af en stem de begeleiding daarop af.

De afgelopen jaren worden intensieve leefstijlbehandelingen toegepast, gericht op remissie van diabetes. Er is onvoldoende bewijs voor de (mate van) werkzaamheid van deze interventies om ze op grote schaal te kunnen aanbevelen. Wel zijn er aanwijzingen voor gunstige effecten op de glykemische regulering.

## Stoppen met roken

Roken is een van de belangrijkste risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Wijs rokende patiënten bij herhaling op het belang van stoppen en bied daarbij ondersteuning aan. Zie voor meer informatie de [NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken](#).

Zie ook: Detail nr. 22 Stoppen met roken

## Voldoende bewegen

- Stimuleer de patiënt minstens 5 dagen per week een half uur en bij overgewicht een uur per dag matig-intensief te bewegen en te werken aan conditieverbetering.
- Adviseer aanvullend minstens tweemaal per week spier- en botversterkende activiteiten.
- Adviseer de patiënt om veel en langdurig zitten zo veel mogelijk te vermijden.
- Lees meer over deze 3 adviezen in het rapport van de Gezondheidsraad.
- Adviseer beweging die aansluit bij de mogelijkheden, motivatie en dagelijkse routine van de patiënt.
  - Voor de meeste patiënten met overgewicht en voor veel ouderen zijn stevig wandelen, fietsen of zwemmen het gemakkelijkst haalbaar.
  - Als de gezondheid van de patiënt het toelaat, kan de patiënt kiezen voor een intensievere vorm van training (bijvoorbeeld hardlopen, intensief fietsen of roeien) onder begeleiding.
- Ook een kleine toename van lichamelijke activiteit is al gunstig. Langer, vaker en intensiever bewegen geeft extra gezondheidsvoordeel. Bewegen heeft ook zonder gewichtsverlies een gunstig effect op de bloedsuikerwaarden en op (sterfte aan) hart- en vaatziekten.

Zie ook: Detail nr. 23 Voldoende bewegen

## Gewichtsverlies

- Adviseer patiënten met overgewicht om af te vallen door het volgen van een energiebeperkt dieet, het aanbrengen van blijvende veranderingen in het voedingspatroon en meer te bewegen.
- Een energiebeperkt dieet conform de [Richtlijnen Goede Voeding](#) (zie ook [Gezonde voeding](#)) heeft de voorkeur. Als de patiënt toch een specifiek dieet wenst, kan hij het dieet kiezen dat het beste bij hem past.
- Op basis van de literatuur kan geen voorkeur worden uitgesproken voor een specifiek dieet om energierestrictie te bereiken. Evenmin kan worden gezegd dat een specifiek dieet gemakkelijker betere glucosespiegels, een beter vetspectrum of een grotere daling van de bloeddruk geeft dan andere diëten. Daarom is er vanuit de werkgroep geen voorkeur voor een vetbeperkt, koolhydraatbeperkt, streng koolhydraatbeperkt (ketogeen), mediterraan of paleodieet. Hetzelfde geldt voor intermitterend vasten.
- Intermitterend vasten is minder geschikt voor patiënten die een sulfonylureumderivaat of insuline gebruiken vanwege de kans op hypoglykemie en evenmin voor gebruikers van een SGLT2-remmer vanwege risico op ketoacidose.
- Bij patiënten met een BMI > 25 leidt 5-10% gewichtsverlies tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk.
- Bij nieuw ontdekte diabetes kan 10 tot 20% van de patiënten met energierestrictie een adequate glucoseregulering bereiken.

Zie voor meer informatie de [NDF Voedingsrichtlijn Diabetes](#).

Zie ook: Detail nr. 24 Gewichtsverlies

## Gezonde voeding

Geef een voedingsadvies gebaseerd op de [Richtlijnen Goede Voeding](#). Dit betekent vooral: minder verzadigd vet, meer onverzadigd vet en vezelrijke koolhydraten, minder zout en zo weinig mogelijk alcohol. Gebruik van (extra) omega-3-vetzuren, vitamine E, zink, vanadium, chroom of

kaneel is niet nodig. Zie voor specifiekere diabetesgerelateerde adviezen de [Voedingsrichtlijn Diabetes](#) van de Nederlandse Diabetes Federatie.

- Verwijs de patiënt voor individueel advies en begeleiding naar een diëtist. Aandachtspunten: afvallen door het samenstellen van haalbare caloriereductie en het inpassen van gezonde voeding in de individuele situatie van de patiënt. Bij patiënten die insuline gebruiken, is er speciale aandacht nodig voor afstemming van insuline, koolhydraatname en koolhydraatverbranding (lichamelijke activiteit).
- Overweeg begeleiding door de POH-ggz of een psycholoog om het eetgedrag in gunstige zin te beïnvloeden.

Zie ook: Detail nr. 25 Gezonde voeding

## Medicamenteuze behandeling

- Start met bloedglucoseverlagende medicatie indien het niet lukt om met niet-medicamenteuze behandeling een HbA<sub>1c</sub> van ≤ 53 mmol/mol te bereiken. Maak onderscheid tussen:
  - Patiënten met een zeer hoog risico, die niet-kwetsbaar zijn en die een levensverwachting > 5 jaar en een eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> hebben (zie [tabel 5](#)). Deze patiënten komen in aanmerking voor het stappenplan in [tabel 6](#) (zie ook [Module Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten](#)).
  - Overige patiënten. Voor deze patiënten geldt het stappenplan in [tabel 7](#).
- De streefwaarden gelden voor beide stappenplannen.

Tabel 5. Zeerhoogrisicopatiënten (alleen indien niet-kwetsbaar, met levensverwachting > 5 jaar, en met eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>

<b>Patiënten met eerder doorgemaakte hart- en vaatziekten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acut coronair syndroom</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Coronaire revascularisatie</li> <li>• TIA of beroerte</li> <li>• Symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose</li> <li>• Aorta-aneurysma</li> <li>• Claudicatio intermittens of perifere revascularisatie</li> <li>• Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie</li> </ul>
<b>Patiënten met chronische nierschade met een matig tot sterk verhoogd cardiovasculair risico<sup>2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> met ACR &gt; 30 mg/mmol</li> <li>• eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> met ACR &gt; 3 mg/mmol</li> <li>• eGFR 10-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Patiënten met hartfalen</b>	HFrEF met linkerventrieklejectiefractie < 40%
<sup>1</sup> Gebaseerd op de CVRM-richtlijn (2019), zie de details die als bijlage bij deze NHG-Standaard zijn opgenomen. <sup>2</sup> Zie de <a href="#">NHG-Standaard Chronische nierschade</a> . ACR = albumine-creatinineratio	

Tabel 6. Stappenplan voor patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten (zie tabel 5)



<b>Stap 1</b>	SGLT2-remmer. Bij contra-indicatie voor SGLT2-remmer (bijvoorbeeld eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , zie ook <a href="#">tabel 9</a> ): start GLP1-receptoragonist.*
<b>Stap 2</b>	Voeg metformine toe.
<b>Stap 3</b>	Voeg een GLP1-receptoragonist toe.*
<b>Stap 4</b>	Voeg een van de middelen uit het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toe (combinatie van GLP1-receptoragonist met DPP4-remmer is niet rationeel en wordt ontraden).
* Bij een zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten.	

Tabel 7. Stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico op hart- en vaatziekten

<b>Stap 1</b>	Metformine.
<b>Stap 2</b>	Voeg een sulfonylureumderivaat toe (bij voorkeur gliclazide).
<b>Stap 3</b>	Voeg (middel)langwerkende insuline eenmaal daags toe (bij voorkeur NPH-insuline). Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
<b>Stap 4</b>	Intensiveer insulinebehandeling. Alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist*.
* Op indicatie bij een HbA <sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de streefwaarde, zie <a href="#">tabel 11</a> .	

## Streefwaarden bloedglucose en HbA<sub>1c</sub>

- De nuchtere glucosewaarden worden gebruikt om de dosering van de voorgeschreven medicatie aan te passen. Zie [tabel 8](#) voor streefwaarden.
- Het HbA<sub>1c</sub> geeft informatie over de instelling van de patiënt in de voorafgaande 8-12 weken. Bepaal aan de hand van het HbA<sub>1c</sub> of de beoogde glykemische instelling is behaald en of een nieuwe stap in het stappenplan is geïndiceerd.

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

- Patiënten < 70 jaar: HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde ≤ 53 mmol/mol
- Patiënten ≥ 70 jaar:
  - tot en met medicamenteuze behandelstap 1: HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde ≤ 53 mmol/mol
  - vanaf medicamenteuze behandelstap 2: HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde 54-58 mmol/mol (bij ziekteduur < 10 jaar) of 54-64 mmol/mol (bij ziekteduur ≥ 10 jaar)

### Redenen om af te wijken van streefwaarden

- Voor kwetsbare ouderen en mensen met een korte levensverwachting (arbitrair: < 5 jaar) zijn glucosewaarden van 6-15 mmol/l en HbA<sub>1c</sub>-waarden van 53-69 mmol/mol acceptabel. Er is bij deze patiënten geen bewijs dat een laag HbA<sub>1c</sub> zinvol is. Het behandeldoel is vooral het voorkomen van symptomatische hypo- of hyperglykemie.



- Er kunnen ook andere redenen zijn om, in overleg met de patiënt, van bovenstaande streefwaarden af te wijken:
  - micro- of macrovasculaire complicaties (lagere streefwaarde)
  - comorbiditeit en/of een groot risico van eventuele hypoglykemie (hogere streefwaarde)
  - haalbaarheid en motivatie van de patiënt (lagere of hogere streefwaarde).

Zie [figuur 1](#) voor een algoritme voor het bepalen van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde.

Tabel 8. Streefwaarden glykemische parameters

	Veneus plasma
Nuchtere glucosewaarde [mmol/l]	4,5-8
Glucosewaarde 2 uur postprandiaal [mmol/l]	< 9



Figuur 1 Algoritme voor het bepalen van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde

Zie ook: Detail nr. 26 Redenen om af te wijken van streefwaarden

#### Aanvullende toelichting streefwaarden

- Een kortdurende hoge glucosewaarde met een snelle correctie heeft minder impact op het HbA<sub>1c</sub> dan een chronisch verhoogde bloedglucosewaarde 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 de HbA<sub>1c</sub>-waarde goed is.
- Bij patiënten die geen insuline gebruiken bestaat er doorgaans een redelijke correlatie tussen het HbA<sub>1c</sub> en de nuchtere glucosewaarde, maar hoeft een hoge nuchtere glucosewaarde niet altijd direct tot intensivering van de behandeling te leiden.
  - Bepaal het HbA<sub>1c</sub> wanneer deze waarde bij de volgende nuchtere glucosemeting opnieuw te hoog is.
  - Bij een HbA<sub>1c</sub> beneden de streefwaarde is intensivering van de behandeling niet nodig en is in het vervolg het HbA<sub>1c</sub> leidend voor aanpassing van de medicatie.
- 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.

#### Praktische uitgangspunten medicamenteuze behandeling

- Start de bloedglucoseverlagende middelen in de startdosering ([tabel 10](#)).
- Verhoog de dosering elke 2-4 weken aan de hand van de nuchtere glucosewaarden.



- Overweeg direct met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) te starten, op het moment van de diagnose, bij glucosewaarden > 20 mmol/L in combinatie met klachten als gevolg van hyperglykemie (dorst, polydipsie, polyurie, vermagering).
  - Mogelijk betreft het een ander type diabetes (type 1-diabetes of LADA).
  - Overleg zo nodig met een kaderhuisarts diabetes of internist.
- In geval van (tussentijdse) klachten als gevolg van hyperglykemie (doorgaans glucosewaarde > 15 mmol/L):
  - Probeer de oorzaak te achterhalen (zoals comedicaatie, infectie, veranderd inspannings- of eetpatroon, onvoldoende therapietrouw) en overweeg ook andere typen diabetes (type 1-diabetes, LADA).
  - Controleer tweemaal per week. Let op dehydratie, polyurie, daling van het bewustzijn en respons op de ingestelde behandeling.
  - Hoog de medicatie zo nodig met kortere tussenpozen dan 2 weken op en start zo nodig met insuline.
  - Voor het beleid bij een ernstige acute hyperglykemische ontregeling, zie [Beslisboom hyperglykemie in de acute fase](#).
- Besteed bij elk consult, en ook voorafgaand aan de overgang naar een volgende stap, aandacht aan het belang van een gezonde leefstijl en juist gebruik van de medicatie. Bespreek ook eventuele belemmeringen om de geïndiceerde interventies voor een gezonde leefstijl toe te passen.
- Ga over naar de volgende stap als het HbA<sub>1c</sub> boven de streefwaarde ligt (zie [Streefwaarden bloedglucose en HbA<sub>1c</sub>](#)) en ophoging van de dosis door bijwerkingen, of door het bereiken van de maximale dagdosis, niet meer mogelijk is.
- Ga ook over naar de volgende stap indien behandeling met een van de middelen uit het stappenplan op bezwaren (bijwerkingen, contra-indicaties, interacties) stuit.
- Het [kader Diabetes mellitus type 2 en ramadan](#) bevat adviezen over de begeleiding van moslims met diabetes mellitus type 2 rondom de ramadan.
- Overweeg dosisverlaging of stoppen van bloedglucoseverlagende middelen bij verandering in de situatie, bijvoorbeeld bij toenemende kwetsbaarheid of een gering geschatte resterende levensverwachting. Zie het [kennisdocument Bloedglucose verlagende Middelen](#) behorende bij de [MDR Polyfarmacie bij ouderen](#) (2020).

## Toelichting stappenplan patiënten zonder zeer hoog risico

### Algemeen

- De kenmerken van de beschikbare (groepen) bloedglucoseverlagende middelen zijn samengevat in [tabel 9](#).
- In [tabel 10](#) staan de doseringen van (voorbeelden van) de middelen die in het stappenplan zijn opgenomen.

Tabel 9. Bloedglucoseverlagende middelen



Medicament	Werking	Bijwerkingen	Contra-indicaties
Metformine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remt gluconeogenese in de lever en verbetert insulinegevoeligheid</li> <li>Lichte daling van LDL-cholesterol en totale cholesterol</li> <li>Verlaagt mogelijk de mortaliteit en macrovasculaire en diabetesgerelateerde morbiditeit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastro-intestinale bijwerkingen, hoofdpijn, vermoeidheid, smaakstoornis</li> <li>Melkzuuracidose (geen verhoogd risico bij rekening houden met contra-indicaties; staken bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> <li>Hypoxie bij hart- en vaatziekten (bijvoorbeeld gedecompenseerd ernstig hartfalen, respiratoir falen en recent myocardinfarct)</li> <li>Slechte voedingstoestand</li> <li>Fors alcoholgebruik</li> </ul>
Sulfonylureumderivaten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevordert afgifte van insuline uit de bètacellen</li> <li>Mogelijk vermindering van microvasculaire complicaties</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtstoename (ca. 2 kg)</li> <li>Hypoglykemie (ernstige hypoglykemie 0-2%, kans gering bij gliclazide en tolbutamide)</li> <li>Zelden: gastro-intestinale bijwerkingen, huiduitslag, leverfunctiestoornis, pancytopenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (gliclazide: eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> </ul>
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimuleert opname van glucose door de cellen en verlaagt de afgifte van glucose door de lever</li> <li>Bevordert de glycoëenvorming en vermindert de gluconeogenese</li> <li>Bevordert eiwitsynthese, remt lipolyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtstoename (ca. 0,5-3 kg, afhankelijk van schema en dosering)</li> <li>Hypoglykemie (ernstige hypoglykemie bij 1 dd NPH-insuline 0-4,4%)</li> <li>Huidreacties bij de injectieplaats</li> <li>Lipodystrofie</li> <li>Initiële toename retinopathie</li> </ul>	
DPP4-remmers (dipeptidylpeptidase 4-remmers)	Stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucoseafhankelijke basis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtstoename (ca. 0,5-1,0 kg)</li> <li>Mogelijk: (fatale) pancreatitis, (acute) nierfunctiestoornis, interstitiële longziekten, gastro-intestinale bijwerkingen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> <li>Ernstig hartfalen (saxagliptine)</li> <li>Pancreatitis in voorgeschiedenis</li> <li>Combinatie met ACE-remmer bij angio-oedeem in voorgeschiedenis</li> </ul>
GLP1-receptoragonisten ('glucagon-like' peptide-1-receptoragonisten)	Stimuleert insulinesecretie en remt glucagonafgifte op glucoseafhankelijke basis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent: misselijkheid, braken, diarree en andere gastro-intestinale bijwerkingen (vooral in het begin van de behandeling), huidreacties bij de injectieplaats</li> <li>Soms: toename galstenen, toename retinopathie, smaakstoornissen, bovensteluchtweginfecties, slapeloosheid</li> <li>Zelden: darmobstructie, anafylaxie</li> <li>Onbekend: medullair schildkliercarcinoom, pancreascarcinoom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Alveesklierkanker</li> <li>Terughoudendheid bij pancreatitis in voorgeschiedenis en bij (diabetische) gastroparese</li> <li>Medullair schildkliercarcinoom</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> <li>Ernstig hartfalen</li> </ul>
SGLT2-remmers (natrium-glucose-cotransporter 2-remmers)	Blokkeert terugresorptie van glucose uit de voorurine naar het bloed, waardoor meer glucose-excretie met de urine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequent: genitale schimmelinfecties, daling eGFR in begin van behandeling</li> <li>Soms: volumedepletie (duizeligheid, polyurie, obstipatie, droge mond)</li> <li>Zelden: (euglykemische) ketoacidose anafylaxie; gangreen van Fournier</li> <li>Niet uit te sluiten: verhoogd risico op amputatie van de onderste ledematen (vooral tenen), verhoogd fractuurrisico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Alcoholisme</li> <li>Ondervoeding</li> <li>Intermitterend vasten</li> <li>Dieet met &lt; 70 gram koolhydraten per dag</li> <li>Actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden)</li> <li>Recidiverende genitale mycotische infecties</li> <li>Terughoudendheid bij patiënten met een verhoogd risico op gevolgen door bloeddrukdaling, zoals duizeligheid en vallen</li> </ul>
Pioglitazon	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verbetert insulinegevoeligheid door activatie van de kernreceptor 'peroxisomal proliferator activated gamma' (PPAR-gamma)</li> <li>Verlaagt triglyceriden- en vetzuurplasma-waarden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gewichtstoename (ca. 1-2 kg)</li> <li>Oedeem</li> <li>Mogelijk: verhoogd fractuurrisico, blaaskanker, hartfalen, pneumonie, bovensteluchtweginfecties</li> <li>Overgevoelighedsreacties en anafylaxie, macula-oedeem, slapeloosheid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Verhoogd risico op) hartfalen</li> <li>(Vermoeden van) leveraandoeningen</li> <li>Terughoudendheid in combinatie met insuline (vooral bij ouderen)</li> </ul>
Acarbose	Vertraagt afbraak in de darm van di-, oligo- en polysacchariden tot monosacchariden	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastro-intestinale klachten, m.n. flatulentie en diarree (minder bij titreren)</li> <li>Stijging leverenzymen en leverfunctiestoornissen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> <li>(Verhoogd risico op) darmobstructie</li> <li>Terughoudendheid bij darmziekten</li> </ul>
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimuleert afgifte van insuline door de bètacellen</li> <li>Werkingsduur gedurende de maaltijd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buikpijn, diarree, gewichtstoename (ca. 1-2 kg)</li> <li>Hypoglykemie</li> <li>Overgevoelighedsreacties</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ernstige nierfunctiestoornis (eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Ernstige leverfunctiestoornis</li> </ul>

\* Indien de eGFR daalt tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tijdens gebruik van de SGLT2-remmer wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervangning.

Tabel 10. Dosering van (voorbeelden van) bloedglucoseverlagende middelen uit het stappenplan

Stofnaam	Preparaat	Startdosering	Maximale dosering	Dosering bij verminderde nierfunctie	Gebruiksadvies
<b>Biguaniden</b>					
Metformine	Tablet 500/850/1000 mg	1 dd 500 of 850 mg	3000 mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: maximaal 1 dd 500 mg</li> <li>eGFR 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 2 dd 500 mg<sup>(2)</sup></li> <li>eGFR 50-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 2-3 dd 500 mg<sup>(2)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1-3 dd tijdens of na maaltijd</li> <li>Instrueer de patiënt om contact op te nemen bij braken, bij koorts, en/of bij ernstige diarree</li> </ul>
<b>Sulfonylureumderivaten</b>					
gliclazide	Tablet (mga) <sup>1</sup> 80 mg (middellangwerkend)	1 dd 80 mg	240 mg/dag	eGFR > 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : dosisaanpassing niet nodig	1-3 dd bij maaltijd
	Tablet (mga) <sup>1</sup> 30/60 mg (langwerkend)	1 dd 30 mg	120 mg/dag	eGFR > 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : dosisaanpassing niet nodig	1 dd bij ontbijt
<b>Insuline isofaan</b>					
NPH-insuline	100 E/ml	1 dd 10 E	Geen maximum (onderhoudsdosis meestal 0,3-1,0 E/kg lichaamsgewicht per dag)	Dosisaanpassing niet nodig (bij stabiel verminderde nierfunctie)	1 dd tussen avondeten en bedtijd
<b>DPP4-remmers</b>					
sitagliptine	Tablet 25/50/100 mg	1 dd 100 mg	100 mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 1 dd 25 mg</li> <li>eGFR 30-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 1 dd 50 mg</li> </ul>	1 dd
<b>GLP1-receptoragonisten<sup>3</sup></b>					
liraglutide	Injectievloeistof 6 mg/ml	1 dd 0,6 mg, na minimaal 1 week 1 dd 1,2 mg	1,8 mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>start geen behandeling bij eGFR &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>eGFR &gt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> geen dosisaanpassing nodig</li> </ul>	subcutaan toedienen in dij, buik of bovenarm, op een vast tijdstip van de dag, onafhankelijk van de maaltijden
dulaglutide	injectievloeistof 1,5/3/6/9 mg/ml, pen à 0,5 ml met 1 dosering	1 keer per week 1,5 mg (overweeg bij kwetsbare patiënten start met 0,75 mg), zo nodig na 4 weken dosering verhogen	4,5 mg/week		subcutaan toedienen in dij, buik of bovenarm, steeds op dezelfde dag van de week
semaglutide	injectievloeistof 0,25/0,5/1 mg/dosering, pen à 0,5 ml met 4 doseringen	1 keer per week 0,25 mg, na 4 weken 1 keer per week 0,5 mg	1 mg/week		
<b>SGLT2-remmers<sup>4</sup></b>					
dapagliflozine	tablet 5/10 mg	1 dd 10 mg	10 mg/dag	<ul style="list-style-type: none"> <li>start geen behandeling bij eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>eGFR &gt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> geen dosisaanpassing nodig</li> </ul>	instrueer patiënten om contact op te nemen bij elke situatie waarin de voedselinname sterk verminderd is, bij koorts, misselijkheid en braken, extreme dorst en voorafgaand aan een chirurgische ingreep
empagliflozine	tablet 10/25 mg	1 dd 10 mg	25 mg/dag		
<sup>1</sup> Gliclazide heeft 2 verschillende tabletpreparaten met verschillende farmacokinetische eigenschappen; 1 tablet 80 mg gliclazide met geregleerde afgifte (middellangwerkend) komt ongeveer overeen met 1 tablet 30 mg gliclazide met geregleerde afgifte (langwerkend). In verband met de farmacokinetische verschillen zijn de preparaten niet met elkaar te combineren. Wissel ook niet tussen de preparaten. <sup>2</sup> Eventueel in individuele gevallen op te hogen in overleg met de nefroloog. <sup>3</sup> Exenatide is niet opgenomen als voorbeeld in deze tabel, omdat de kortwerkende versie qua gebruiksgemak voor de patiënt niet de voorkeur heeft, en de kosten van de langwerkende versie relatief hoog zijn. <sup>4</sup> Canagliflozine is niet opgenomen als voorbeeld in deze tabel, omdat de kosten van de opbouwdosering (300 mg) relatief hoog zijn.					

## Stap 1 Metformine

Metformine verlaagt mogelijk de mortaliteit en het optreden van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten. Daarnaast gaat het niet gepaard met hypoglykemieën en is het veilig gebleken op de lange termijn.

Zie ook: Detail nr. 27 Stap 1 Metformine

### Aandachtspunten bij behandeling met metformine

- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijvoorbeeld bij intercurrente ernstige diarree, braken of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bestaat er onder deze omstandigheden een verhoogd risico op melkzuuracidose.
- Begin met een lage dosis en verhoog de dosering geleidelijk om de kans op maag-darmklachten te verkleinen. Verlaag de dosering zo nodig (tijdelijk).
- Schrijf metformine bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in een dosering van maximaal 1 dd 500 mg voor.

## Stap 2 Sulfonylureumderivaten

Sulfonylureumderivaten verminderen mogelijk het optreden van microvasculaire complicaties. De middelen hebben een gunstig bijwerkingenprofiel en aangenomen wordt dat deze middelen op de lange termijn veilig zijn.

Zie ook: Detail nr. 28 Stap 2 Sulfonylureumderivaten

### Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten

- Continueer de metformine.
- Schrijf bij voorkeur gliclazide voor. De voorkeur boven andere sulfonylureumderivaten is gebaseerd op het gebruiksgemak (mogelijkheid tot eenmaal daagse dosering, laag risico op hypoglykemie, dosisaanpassing bij een verslechterende nierfunctie (eGFR 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niet nodig). Bovendien is de kans op sterfte (zowel aan cardiovasculaire als aan alle oorzaken) bij gebruik van gliclazide mogelijk lager dan bij gebruik van andere sulfonylureumderivaten.
- Gliclazide is beschikbaar in 2 verschillende formuleringen: als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 30 en 60 mg (langwerkend) en als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 80 mg (middellangwerkend). Omdat het 2 verschillende tabletpreparaten zijn met verschillende farmacokinetische eigenschappen, bestaat bij uitwisseling de kans op hypoglykemieën. Wissel daarom niet tussen de 2 verschillende preparaten gliclazide en combineer ze niet; leg dit ook aan de patiënt uit.
- Glibenclamide wordt ontraden in verband met een verhoogd risico op (ernstige) hypoglykemie.
- Patiënten die glimepiride of tolbutamide gebruiken en een goede glykemische regulering hebben, kunnen deze middelen continueren. Vervang bij achteruitgang van de nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en/of hypoglykemie de glimepiride door gliclazide. Wees hier met name bij ouderen (vanaf ca. 70 jaar) alert op.
- Voor het beleid bij een hypoglykemie met symptomen en/of bewustzijnsverlies, zie [Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties](#) en [Beslisboom hypoglykemie in de acute fase](#).

- Bij hypoglykemieën tijdens de behandeling met tolbutamide of gliclazide is het raadzaam de dosis te verlagen. Vervang glimepiride door gliclazide. Staak het sulfonyleureumderivaat bij recidiverende, bij voorkeur gedocumenteerde, hypoglykemieën en ga over naar de volgende stap in het stappenplan.

Zie ook: Detail nr. 29 Aandachtspunten bij behandeling met sulfonyleureumderivaten

### Stap 3 (Middel)langwerkende insuline 1dd

- Weeg vanaf deze stap het belang van het strikt halen van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde af in relatie tot factoren zoals leeftijd, comorbiditeit, complicaties, haalbaarheid en motivatie van de patiënt.
- Behandeling met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur. Deze voorkeur is gebaseerd op de effectiviteit, de ruime ervaring met het middel en de goede langetermijnveiligheid.
- Er kunnen redenen zijn om in plaats van insuline te kiezen voor een dipeptidylpeptidase 4-remmer (DPP4-remmer) of 'glucagon-like' peptide-1-receptoragonist (GLP1-agonist) ([tabel 11](#)).

Tabel 11. Keuzemogelijkheden stap 3 en 4, indien behandeling met insuline (of intensiveren van de insulinebehandeling) niet gewenst is

BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	DPP4-remmer
BMI 30-35 kg/m <sup>2</sup> ^	1. DPP4-remmer 2. GLP1-agonist*
BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> #	1. GLP1-agonist 2. DPP4-remmer*
* Betrek bij de keuze naast het BMI ook andere factoren, zoals mate van gewenste HbA <sub>1c</sub> -daling, leefstijl, therapietrouw, contra-indicatie, veiligheid op langere termijn en vergoeding ( <a href="#">tabel 9</a> en <a href="#">tabel 12</a> ).	
^ DPP4-remmers hebben de voorkeur op basis van toedieningsvorm, vergoedingsvoorwaarden en kosten.	
# GLP1-agonisten hebben de voorkeur in verband met het gunstige effect op het gewicht.	

### (Middel)langwerkende insuline

Bij ongeveer driekwart van de patiënten lukt het om een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met eenmaal daags insuline. De behandeling is eenvoudig toe te passen en leidt tot een relatief geringe gewichtstoename; de kans op hypoglykemie is gering.

Zie ook: Detail nr. 30 (Middel)langwerkende insuline

### Aandachtspunten bij behandeling met (middel)langwerkende insuline

- In de aanloopfase is educatie (onder andere leefstijl, therapietrouw, leren meten van de bloedglucosewaarde, spuitinstructie) belangrijk.
- Continueer de metformine en bij voorkeur ook het sulfonyleureumderivaat.

- Schrijf bij voorkeur NPH-insuline (insuline isofaan) voor. De effectiviteit van NPH-insuline en de langwerkende insulineanalogen (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir) is gelijkwaardig. NPH-insuline heeft de voorkeur, omdat er geen twijfel bestaat over de veiligheid en vanwege het prijsverschil met de langwerkende insulineanalogen anno 2018 (zie Details en [\(Middel\)langwerkende insuline](#)).
- Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml bevelen we niet aan. Er zijn geen duidelijke voordelen ten opzichte van de andere langwerkende insulineanalogen en NPH-insuline. Daarnaast zijn de kosten hoger en is er bij insuline degludec onduidelijkheid over de langetermijnveiligheid.
- Voor de praktische toepassing: zie bijlage [Behandeling met insuline](#).

Zie ook: Detail nr. 31 Aandachtspunten bij behandeling met (middel)langwerkende insuline

#### **DPP4-remmers (alleen op indicatie)**

- Hoewel deze middelen een gunstig bijwerkingenprofiel hebben en de cardiovasculaire veiligheid voor een deel van de middelen op de korte en middellange termijn voldoende is aangetoond, is er nog enige onzekerheid over het optreden van bepaalde bijwerkingen (bijvoorbeeld pancreatitis, hartfalen) op de lange termijn.
- Behandeling met een DPP4-remmer kan een alternatief zijn voor eenmaal daags insuline als:
  - de patiënt grote bezwaren heeft tegen spuiten
  - als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn (bijvoorbeeld bij ouderen)
  - als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers)
- Betrek bij de afweging ook factoren zoals mate van gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling, BMI, leefstijl, therapietrouw, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn (zie Details en [Stap 3 \(Middel\)langwerkende insuline 1dd](#)).
- Zie [tabel 9](#) en [tabel 12](#) en [keuzetabel diabetes type 2](#), voor de voor- en nadelen van DPP4-remmers in vergelijking tot NPH-insuline en GLP1-agonisten.

Zie ook: Detail nr. 32 DPP4-remmers (alleen op indicatie)

#### **Aandachtspunten bij behandeling met DPP4-remmers**

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen DPP4-remmers bij een HbA<sub>1c</sub> ≥ 15 mmol/mol boven de streefwaarde; het glucoseverlagende effect van DPP4-remmers is dan te beperkt. Start bij deze patiënten met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline).
- Een cardiovasculair veiligheidsonderzoek toont dat sitagliptine ten opzichte van placebo de sterfte en macrovasculaire morbiditeit niet verhoogt. Behandeling met saxagliptine wordt niet aanbevolen, omdat de kans op hartfalen mogelijk verhoogd is. Van linagliptine en vildagliptine zijn (nog) geen gegevens bekend uit cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (zie [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#)).
- Het combineren van DPP4-remmers en GLP1-agonisten is niet zinvol.

- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na 6 maanden.
  - Indien de behandeling onvoldoende effectief is (daling HbA<sub>1c</sub> < 5 mmol/mol): staak de DPP4-remmer en start eenmaal daags insuline (eventueel GLP1-agonist bij een BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, zie [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#)).
  - Idealiter behaalt de patiënt de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA<sub>1c</sub> ≥ 5 mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstappen naar een van de andere middelen wenselijk is. Betrek hierbij factoren als gebruiksgemak, bijwerkingen en het belang om de streefwaarde te behalen.
- Indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar het HbA<sub>1c</sub> na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de DPP4-remmer en start eenmaal daags insuline (eventueel GLP1-agonist bij een BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>).

#### GLP1-agonisten (alleen op indicatie)

- GLP1-agonisten moeten subcutaan worden toegediend, zelfcontrole is niet nodig.
- De middelen leiden tot een geringe gewichtsafname (0,5-5,5 kg). De cardiovasculaire veiligheid voor een deel van de GLP1-agonisten op de korte en middellange termijn is voldoende aangetoond.
- Er is nog enige onzekerheid over het optreden van bepaalde andere bijwerkingen op de lange termijn (galstenen, retinopathie, schildklier- en pancreascarcinoom).
- Overweeg behandeling met GLP1-agonisten als alternatief voor eenmaal daags insuline als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Bij een BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> is het middel ook te overwegen als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers). In dit geval wordt het middel anno 2018 niet vergoed vanuit de Zorgverzekeringswet (zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: [wetten.overheid.nl](#)).
- Betrek bij de afweging de aanzienlijk hogere kosten van GLP1-agonisten in vergelijking tot (middel)langwerkende insuline.
- Andere factoren die een rol spelen bij het maken van een keuze zijn: mate van gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling, toedieningsvorm, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn (zie Details en [Stap 3 \(Middel\)langwerkende insuline 1dd](#)).
- Zie [tabel 9](#), [tabel 12](#) en keuzetabel diabetes type 2 voor de voor- en nadelen van GLP1-agonisten in vergelijking tot de andere middelen.

Tabel 12. Kenmerken van de bloedglucoseverlagende middelen uit stap 3

	Beknopte weergave kenmerken					
	Toedieningsroute	HbA <sub>1c</sub> -daling	Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijnveiligheid	Kosten*
(Middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline)	Subcutaan	> 18 mmol/mol	Matig	Toename	Goed	Matig (inclusief aanvullende kosten zoals bloedglucosemeting)
DPP4-remmers	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Toename (gering)	Waarschijnlijk goed	Matig
GLP1-agonisten	Subcutaan	11-18 mmol/mol	Geen	Afname	Waarschijnlijk goed	Zeer hoog

\* Prijscategorieën (kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering): laag < € 20; matig € 20-50; hoog € 50-100; zeer hoog > € 100

Zie ook: Detail nr. 33 GLP1-agonisten (alleen op indicatie)



#### Aandachtspunten bij behandeling met GLP1-agonisten

- Continueer de metformine en het sulfonylureumderivaat. Overweeg de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Start geen GLP1-agonisten bij een  $HbA_{1c} \geq 15$  mmol/mol boven de streefwaarde; het glucoseverlagende effect van GLP1-agonisten is dan te beperkt. Start bij deze patiënten met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline).
- Cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken tonen aan dat exenatide (wekelijkse toediening), lixisenatide en liraglutide op de middellange termijn ten opzichte van placebo de sterfte en macrovasculaire morbiditeit niet verhogen. De resultaten van cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken naar dulaglutide en exenatide (dagelijkse toediening) zijn nog niet gepubliceerd. Semaglutide is anno 2018 niet op de markt in Nederland (zie [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#)).
- Evalueer de effectiviteit van de behandeling na 6 maanden.
  - Behandeling onvoldoende effectief (daling  $HbA_{1c} < 5$  mmol/mol): staak de GLP1-agonist en start eenmaal daags insuline.
  - Idealiter wordt ook de  $HbA_{1c}$ -streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling  $HbA_{1c} \geq 5$  mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstap naar eenmaal daags insuline wenselijk is. Betrek hierbij factoren als gebruiksgemak, bijwerkingen en het belang om de  $HbA_{1c}$ -streefwaarde te behalen.
- Indien de behandeling aanvankelijk effectief was, maar het  $HbA_{1c}$  na verloop van tijd oploopt tot boven de streefwaarde: staak de GLP1-agonist en start eenmaal daags insuline.

#### Stap 4 Intensiveren insulinebehandeling

- Schakel over op een schema met tweemaal daags mixinsuline of een schema met snelwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met (middel)langwerkende insuline voor de nacht (basaal bolusregime) als de glykemische instelling onvoldoende blijft met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (al dan niet na een eerdere behandeling met een DPP4-remmer of GLP1-agonist). Continueer de metformine en staak het sulfonylureumderivaat. Zie voor de praktische toepassing bijlage [Behandeling met insuline](#).
- Overweeg bij een  $HbA_{1c} < 15$  mmol/mol boven de streefwaarde als alternatief voor het intensiveren van de insulinebehandeling een DPP4-remmer of GLP1-agonist (als toevoeging aan de eenmaal daags (middel)langwerkende insuline) ([tabel 11](#)). Dit is van toepassing op patiënten bij wie het intensiveren van de insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar is wegens factoren als leeftijd, comorbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot zelfcontroles.
- Overweeg ook behandeling met een van deze middelen indien het van groot belang is om hypoglykemieën te vermijden (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers).
- DPP4-remmers worden anno 2018 in combinatie met insuline niet vergoed. GLP1-agonisten worden vergoed als toevoeging aan eenmaal daags insuline (optimaal getitreerd) bij een  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. (Zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: [wetten.overheid.nl](#)).
- Overweeg de patiënt naar de internist te verwijzen bij onvoldoende ervaring met het intensiveren van de insulinebehandeling of het toevoegen van een GLP1-agonist aan basaal insuline.
- Verwijs de patiënt ook naar de internist indien met intensieve insulinebehandeling en optimale titratie onvoldoende glykemische regulatie wordt bereikt, om te beoordelen of het toevoegen van een proefbehandeling met een GLP1-agonist of natrium-glucose-co-transporter 2-remmer (SGLT2-remmer) zinvol is.

Zie ook: Detail nr. 34 Stap 4 Intensiveren insulinebehandeling

### Overige bloedglucoseverlagende middelen

Bij de meeste patiënten wordt met de middelen uit het stappenplan een goede glykemische regulatie bereikt. Kies, indien dit niet het geval is, desgewenst voor acarbose, SGLT2-remmers, pioglitazon of repaglinide. Maak bij de keuze gebruik van onderstaande toelichting en de gegevens in [tabel 9](#) en [tabel 13](#).

#### Acarbose

De toepassing van acarbose wordt beperkt door het frequent optreden van darmklachten, met name flatulentie (minder bij langzaam optitreren). Op grond van vooral de langetermijnveiligheid is er een voorkeur voor acarbose boven pioglitazon en SGLT2-remmers.

Zie ook: Detail nr. 35 Acarbose

#### SGLT2-remmers

- SGLT2-remmers zijn sinds 2013 geregistreerd. Er is nog onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT2-remmers op de lange termijn, bijvoorbeeld ketoacidose, noodzaak tot amputaties aan de onderste ledematen (vooral tenen) en fractures.
- Van empagliflozine en canagliflozine lijkt de cardiovasculaire veiligheid op de korte en middellange termijn goed. Deze middelen hebben bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, vooral na een doorgemaakt cardiovasculair event, mogelijk voordelen op cardiovasculaire uitkomsten.
- SGLT2-remmers worden anno 2018 alleen onder voorwaarden vergoed (alleen indien de patiënt niet met de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat is te behandelen en deze geen insuline gebruikt; zie voor actuele vergoedingsvoorwaarden: [wetten.overheid.nl](http://wetten.overheid.nl)).

Zie ook: Detail nr. 36 SGLT2-remmers

#### Pioglitazon

Pioglitazon gaat mogelijk gepaard met een verhoogd risico op fractures en er is onduidelijkheid over het optreden van ernstige bijwerkingen, zoals blaaskanker, hartfalen en pneumonie.

Zie ook: Detail nr. 37 Pioglitazon

#### Repaglinide

Repaglinide is qua werkingsmechanisme te vergelijken met de sulfonylureumderivaten. Een voordeel van repaglinide is dat het vlak voor de maaltijd wordt ingenomen en de maaltijden niet op vaste tijdstippen hoeven plaats te vinden. Op grond van de ruime ervaring in de 1<sup>e</sup> lijn en de mogelijkheid tot een eenmaal dagse dosering en de lagere kosten, hebben sulfonylureumderivaten de voorkeur boven repaglinide.

Zie ook: Detail nr. 38 Repaglinide

Tabel 13. Kenmerken van de overige bloedglucoseverlagende middelen

	Beknopte weergave kenmerken					
	Toedieningsroute	HbA <sub>1c</sub> -daling	Kans op hypoglykemieën	Effect op gewicht	Langetermijnveiligheid	Kosten*
<b>Acarbose</b>	Oraal	8-9 mmol/mol	Geen	Geen	Goed	Matig
<b>SGLT2-remmers</b>	Oraal	7-9 mmol/mol	Geen	Afname (gering)	Onbekend	Matig/hoog
<b>Pioglitazon</b>	Oraal	9-11 mmol/mol	Geen	Toename	Slecht	Laag
<b>Repaglinide</b>	Oraal	11 mmol/mol	Klein	Toename	Goed	Laag

\* Prijscategorieën (kosten per maand, bij gebruik van een gemiddelde dosering): laag < € 20; matig € 20-50; hoog € 50-100; zeer hoog > € 100

### Toelichting stappenplan patiënten met zeer hoog risico

- Volg voor nieuwe, niet-kwetsbare patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, een levensverwachting > 5 jaar en eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie [tabel 5](#)) het stappenplan in [tabel 6](#).
- Daar waar het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico is gebaseerd op behandeling van de bestaande hyperglykemie, is dit stappenplan eveneens gericht op risicoverlaging van hart- en vaatziekten en/ of progressie van de chronische nierschade dan wel hartfalen.

Zie ook [Module Stappenplan zeerhoogrisicopatiënten](#).

### Patiënten die al onder behandeling zijn

- Voeg bij niet-kwetsbare patiënten met een zeer hoog risico en met een levensverwachting > 5 jaar en eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zie [tabel 5](#)) die al behandeld worden conform het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico - bij een HbA<sub>1c</sub>-waarde > 53 mmol/mol - een SGLT2-remmer (bij contra-indicatie: een GLP1-receptoragonist) toe aan de bestaande medicatie (zie [Stap 1: SGLT2-remmer](#) of [Stap 3: GLP1-receptoragonist](#)).
- Het primaire doel van deze toevoeging is reductie van het risico op hart- vaatziekten, nierschade en hartfalen.
- Dosisaanpassing huidige medicatie:
  - bij medicatie met een laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist): geen dosisaanpassing nodig
  - bij medicatie met een hoog risico op hypoglykemie (sulfonylureumderivaat, insuline of een combinatie van beide middelen): dosisaanpassing nodig bij HbA<sub>1c</sub> < 64 mmol/mol (zie [tabel 14](#))

Tabel 14. Aanpassingen dosering bloedglucoseverlagende medicatie bij toevoegen van SGLT2-remmer of GLP1-receptoragonist



Huidige medicatie	Aanpassingen (alleen nodig bij HbA <sub>1c</sub> < 64 mmol/mol) <sup>1</sup>
Medicatie met laag risico op hypoglykemie (metformine, DPP4-remmer, GLP1-receptoragonist)	Geen
Sulfonylureumderivaat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop bij gebruik van gliclazide 1 dd 30 of 80 mg, glimepiride 1 dd 2 mg of tolbutamide 1-2 dd 500 mg</li> <li>• Halveer de dosering bij hogere doseringen</li> </ul>
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ &lt; 12 eenheden: stop</li> <li>◦ ≥ 12 eenheden: verlaag met 20%</li> </ul> </li> <li>• Bolus insuline: verlaag met 20%</li> </ul>
Sulfonylureumderivaat + insuline <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basaal insuline: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ &lt; 12 eenheden: stop insuline of halveer/stop sulfonylureumderivaat<sup>2</sup></li> <li>◦ ≥ 12 eenheden: verlaag insuline met 20%</li> </ul> </li> <li>• Bolus insuline: verlaag insuline met 20%</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Wanneer bij deze patiënten in de loop der tijd toch weer een HbA<sub>1c</sub>-waarde ontstaat die boven de individuele streefwaarde is, pas dan de medicatie aan volgens het stappenplan voor zeerhoogrisicopatiënten.</p> <p><sup>2</sup> Aangezien insuline de grootste kans geeft op een hypoglykemie heeft het de voorkeur om eerst de insuline aan te passen.</p>	

### Stap 1 SGLT2-remmer

- Voor zeerhoogrisicopatiënten (zie [tabel 5](#)) zijn gunstige effecten op harde uitkomstmaten aangetoond voor empagliflozine, dapagliflozine en canagliflozine.
- Behandeling van zeerhoogrisicopatiënten op hart- en vaatziekten met SGLT2-remmers is naar verwachting kosteneffectief.
- Veiligheid:
  - Mogelijk is bij gebruik van SGLT2-remmers het risico op amputaties aan de onderste ledematen verhoogd.
  - Daarnaast zijn er meldingen van het gangreen van Fournier, al staat een causaal verband nog niet vast.

### Aandachtspunten bij toepassing SGLT2-remmer

- Geef geen SGLT2-remmer bij:
  - ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
  - alcoholisme
  - ondervoeding
  - intermitterend vasten
  - dieet met < 70 gram koolhydraten per dag
  - actief voetulcus (voorzichtigheid bij voetulcus in verleden)
  - recidiverende genitale mycotische infecties
- Deelname aan de jaarlijkse ramadan geldt niet als contra-indicatie. Wel is het advies de tabletten tijdens de vastenperiode bij de avondmaaltijd in te nemen (zie ook [kader Diabetes mellitus type 2 en ramadan](#)).

- Indien tijdens gebruik van de SGLT2-remmer de eGFR tot < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> daalt, wordt geadviseerd om deze te continueren en pas te staken bij de start van nierfunctievervanging.
- Licht de patiënt in over het mogelijk optreden en herkennen van (frequent voorkomende) genitale bijwerkingen (schimmelinfecties).
- Bespreek met de patiënt risicofactoren en symptomen van euglykemische ketoacidose. Deze bijwerking komt zelden voor, maar kan een ernstig beloop hebben en is door het opvolgen van adviezen te voorkomen. Informeer de patiënt over de noodzaak om de SGLT2-remmer (tijdelijk) te staken en contact op te nemen met de huisarts bij:
  - elke situatie waarin de voedselinname fors verminderd is
  - koortsende ziekte
  - misselijkheid en braken
  - extreme dorst
  - diarree
  - voorafgaand aan een chirurgische ingreep
- Licht de patiënt in over de noodzaak om de SGLT2-remmer te staken en contact op te nemen met de huisarts bij:
  - een niet-genezende wond aan de voet
  - pijn, erytheem, zwelling in het urogenitale gebied in combinatie met koorts en malaise (mogelijke symptomen van gangreen van Fournier)
- Indien de patiënt al wordt behandeld met bloedglucoseverlagende middelen met een hoog risico op hypoglykemie (sulfonylureumderivaat, insuline of combinatie van beide middelen) kan dosisaanpassing nodig zijn (zie [Patiënten die al onder behandeling zijn](#)).
- Zie voor een overzicht van contra-indicaties en (overige) bijwerkingen [tabel 9](#).
- Zie voor voorbeelden van middelen [tabel 10](#).

Zie ook [Module SGLT2-remmers/SGLT-2 inhibitors DM2](#).

## Stap 2 Metformine toevoegen

Metformine verlaagt mogelijk de mortaliteit en het optreden van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten. Daarnaast gaat het niet gepaard met hypoglykemieën en is het veilig gebleken op de lange termijn.

### Aandachtspunten bij behandeling met metformine

- Staak de metformine tijdelijk bij (dreigende) dehydratie, bijvoorbeeld bij intercurrente ernstige diarree, braken of koorts; vooral bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) bestaat er onder deze omstandigheden een verhoogd risico op melkzuuracidose.
- Begin met een lage dosis en verhoog de dosering geleidelijk om de kans op maag-darmklachten te verkleinen. Verlaag de dosering zo nodig (tijdelijk).
- Schrijf metformine bij een eGFR 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in een dosering van maximaal 1 dd 500 mg voor.
- Zie ook Medicamenteuze behandeling, [toelichting stappenplan patiënten zonder zeer hoog risico](#).

### Stap 3 GLP1-receptoragonist toevoegen (ook bij BMI < 30 en HbA<sub>1c</sub> ≥ 15 mmol/mol boven streefwaarde)

- Voor zeerhoogrisicopatiënten (zie [tabel 5](#)) zijn gunstige effecten op harde uitkomstmaten aangetoond voor liraglutide, dulaglutide, semaglutide (s.c.), en exenatide.
- GLP1-receptoragonisten zijn bij deze groep waarschijnlijk kosteneffectief.
- Bij een zeer hoog risico alleen vanwege hartfalen is er geen aangetoond voordeel van een GLP1-receptoragonist op harde eindpunten.
- Veiligheid:
  - Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico op galblaasaandoeningen, zoals cholelithiase en -cystitis.
  - Er zijn meldingen van het optreden van pancreatitis.
- Bij zeerhoogrisicopatiënten vervallen de criteria van BMI ≥ 30 en HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde, die wel gelden bij patiënten zonder zeer hoog risico.

#### Aandachtspunten bij toepassing GLP1-receptoragonisten

- GLP1-agonisten moeten subcutaan worden toegediend; zelfcontrole is niet nodig.
- Wees terughoudend met semaglutide bij patiënten die ook insuline gebruiken en retinopathie hebben, vanwege een mogelijk risico op verslechtering daarvan.
- Indien de patiënt al wordt behandeld met bloedglucoseverlagende middelen met een hoog risico op hypoglykemie (sulfonylureumderivaat, insuline of combinatie van beide middelen) kan dosisaanpassing nodig zijn (zie [Patiënten die al onder behandeling zijn](#)).
- Zie voor een overzicht van contra-indicaties en (overige) bijwerkingen [tabel 9](#).
- Zie voor voorbeelden van middelen [tabel 10](#).
- Indien de streefwaarde niet behaald wordt: continueer de GLP1-receptoragonist en overweeg toevoeging van een van de andere middelen uit het stappenplan.

Zie ook [Module GLP-1 receptoragonisten/GLP-1 receptor agonists](#).

### Stap 4 Toevoegen ander middel

Voeg als de streefwaarde niet behaald wordt een van de overige middelen uit de stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toe (zie [Richtlijnen beleid, Medicamenteuze behandeling, streefwaarden HbA<sub>1c</sub>](#) en [Richtlijnen beleid, Medicamenteuze behandeling, toelichting stappenplan patiënten zonder zeer hoog risico op hart- vaatziekten](#)).

## Bijlage Behandeling met insuline

### Achtergrond

- Insuline is de meest effectieve manier om de glucosespiegel te verlagen. Overweeg behandeling met insuline als de individuele streefwaarden voor de glykemische instelling niet worden gehaald met educatie en een maximaal haalbare of maximaal toegestane dosis van combinatietherapie van metformine en een sulfonylureumderivaat (zie [Aandachtspunten bij behandeling met \(middel\)langwerkende insuline](#)).

- Soms kan tijdelijk gebruik van insuline noodzakelijk zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van corticosteroiden (zie [Beleid bij gebruik van corticosteroiden bij patiënten met diabetes mellitus type 2](#) of tijdens een koortsende ziekte.
- Weeg zowel het starten als het intensiveren van de insulinebehandeling zorgvuldig af. Houd rekening met:
  - gewichtstoename (ca. 2-4 kg, afhankelijk van de insulinedosering en het voedings- en beweegpatroon van de patiënt)
  - de kans op hypoglykemieën, die toeneemt met het intensiveren van de insulinetherapie
- Er bestaat geen maximale dosering insuline. Het is niet goed te voorspellen hoeveel het HbA<sub>1c</sub> daalt bij intensiveren van de insulinebehandeling. Ook leiden hoge doseringen niet altijd tot een goede regulatie. In dat geval is het niet zinvol om de dosering steeds verder op te hogen, maar is het beter om te kiezen voor een ander insulineregime (of eventueel een DPP4-remmer of GLP1-agonist toe te voegen, indien niet eerder gebruikt).

### Taakverdeling en randvoorwaarden insulinetherapie

Insulinetherapie is in de eerste lijn verantwoord toe te passen, mits de hulpverleners bekwaam zijn en goede afspraken maken over taakverdeling en samenwerking:

- huisarts
  - stelt indicatie
  - delegeert en superviseert
  - past insulinedosering aan
  - doet periodieke controles
  - is eindverantwoordelijk
- diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner
  - geeft educatie (leefstijladviezen, beleid bij hypo- en hyperglykemie)
  - geeft instructie zelfmeting bloedglucose (het maken van dagcurven)
  - geeft spuitinstructie (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
- kaderhuisarts diabetes
  - is beschikbaar voor (telefonische) consultatie
- internist
  - 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 ketenzorgafspraken (zie [Consultatie en verwijzing](#))
- apotheker
  - bewaakt de medicatie
  - geeft instructies, bijvoorbeeld over bewaarcondities en houdbaarheid van insuline

### Educatie

- In de aanloopfase naar insulinegebruik blijft educatie belangrijk. Besteed extra aandacht aan kwetsbare groepen, zoals patiënten met een lage opleiding, migranten en patiënten met beperkte gezondheidsvaardigheden.

- Schakel zo nodig mantelzorgers of wijkverpleegkundigen in.
- Belangrijke aandachtspunten zijn:
  - leefstijl: voeding, lichaamsbeweging, gewichtsreductie (zie [Niet-medicamenteuze adviezen](#))
  - therapietrouw
  - leren meten van de bloedglucosewaarde (zelfcontrole) en maken van glucosedagcurven (zie [Instructie dagcurve bloedglucosewaarden](#)), spuitinstructie
  - het bespreken van belemmeringen om met insuline te starten
  - belang van jaarlijkse controle van de bloedglucosemeters en regelmatige instructie over het gebruik ervan

### Screening diabetische retinopathie

Een snelle verbetering van de glucoseregulatie kan tot een initiële toename van retinopathie leiden en, in geval van een ernstige retinopathie, tot glasvochtbloedingen. Daarom gelden de volgende adviezen.

- Bij (mogelijk) langdurig bestaande sterk verhoogde bloedglucosewaarden ( $HbA_{1c} > 86$  mmol/mol) moet controle van de fundus plaatsvinden vóór eventuele instelling op insuline (tenzij dit < 1 jaar geleden gedaan is en er toen geen afwijkingen waren). Overleg bij afwijkingen met de oogarts
- Overleg bij patiënten met een reeds bekende ((pre-)proliferatieve) retinopathie met de behandelend oogarts of behandeling noodzakelijk is vóór eventuele instelling op insuline.
- Bij de overige patiënten (ook in geval van een niet-proliferatieve (achtergronds)retinopathie, (R1)) moet uiterlijk binnen 3 maanden na start van de insulinebehandeling beoordeling van de fundus plaatsvinden (indien dit > 1 jaar geleden voor het laatst gedaan is).

### Enmaal daags insuline naast orale bloedglucoseverlagende middelen

- continueer metformine en bij voorkeur ook het sulfonylureumderivaat (zie [Aandachtspunten bij behandeling met \(middel\)langwerkende insuline](#)). Staak het gebruik van een eventuele DPP4-remmer of GLP1-agonist
- streefwaarde van het nuchtere bloedglucose is 4,5-8 mmol/l
- start met 10 E (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) tussen het avondeten en het slapengaan
- bepaal dagelijks het nuchtere glucose en pas elke 2 tot 3 dagen de insulinedosering aan, op basis van het volgende schema:
  - nuchtere bloedglucose > 10 mmol/l: verhoog met 4 E
  - nuchtere bloedglucose 8 - 10 mmol/l: verhoog met 2 tot 4 E
  - nuchtere bloedglucose 4,5 - 8 mmol/l: continueer dezelfde dosering
  - nuchtere bloedglucose < 4,5 mmol/l of nachtelijke hypoglykemieën: verlaag met 2 tot 4 E (zie ook [Beleid bij hypoglykemie tijdens insulinebehandeling](#))

### Overige aandachtspunten

- Er is geen vaste bovengrens van het aantal eenheden insuline dat per injectie kan worden toegediend. Raadpleeg voor het bepalen van het maximaal toe te dienen volume insuline de bijsluiter van de betreffende insuline. Als de bijsluiter geen maximum vermeldt, kan de maximale dosering van de insulinenepen worden aangehouden. Overweeg om bij klachten (pijn, lekkage, huidschade) de insulinedosis te splitsen en op 2 plaatsen te injecteren.



- Als een stabiele nuchtere glucosewaarde is bereikt, bepaal dan na 3 maanden het HbA<sub>1c</sub>, en vervolgens, afhankelijk van de stabiliteit van de nuchtere waarden, om de 3 maanden de nuchtere glucosewaarde en om de 3 tot 6 maanden het HbA<sub>1c</sub>.
- Dagcurven zijn alleen nodig bij een discrepantie tussen de nuchtere waarde en het HbA<sub>1c</sub> (zie [Streefwaarden bloedglucose en HbA<sub>1c</sub>](#)).
- In geval van hypoglykemie: zie [Beleid bij hypoglykemie tijdens insulinebehandeling](#).
- Overweeg in geval van erg wisselende glucosewaarden (ondanks een correcte injectietechniek) de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanaloog om te zien of daarmee een voorspelbaarder glucosebeloop optreedt.

### **Intensivering insulinetherapie (facultatief)**

- Intensivering van de insulinetherapie vereist ervaring en is daarom facultatief in de huisartsenpraktijk. Verwijs zo nodig naar de internist.
- Als de glykemische instelling onvoldoende blijft, schakel dan over op een tweemaal daags schema mixinsuline of een schema met snelwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met middellangwerkende insuline voor de nacht (basaal bolusregime). Alternatieven zijn een DPP4-remmer of GLP1-agonist, zie [Stap 4 Intensiveren insulinebehandeling](#).
- Bij het maken van een keuze tussen deze 2 insulineregimes, spelen onder andere de volgende factoren een rol:
  - patiëntkenmerken (leefpatroon, vaste werktijden, fysieke activiteit, gezondheidsvaardigheden)
  - de mogelijkheid tot zelfcontrole en zelfaanpassing van de insulinedosering
  - de motivatie van de patiënt
- Omdat de mixinsulines een combinatie bevatten van snel- en langwerkende insuline, is het regime minder flexibel dan een basaal bolusregime. Maar voor diabetespatiënten met een regelmatig eetpatroon die gebaat zijn bij een simpeler schema dan een basaal bolusregime kan het een goede keuze zijn.
- Na overschakelen op tweemaal daags mixinsuline of een basaal bolusregime, is een - soms aanzienlijke - gewichtstoename te verwachten. Bereid de patiënt hierop voor.
- Overweeg om bij aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven.

### **Tweemaal daags mixinsuline**

Handel als volgt:

- continueer metformine en staak het sulfonylureumderivaat
- neem 80% van de totale dagdosis insuline tijdens het eenmaal daagse regime en verdeel deze hoeveelheid in 2 delen: geef  $\frac{2}{3}$  van het aantal E vóór het ontbijt en  $\frac{1}{3}$  van het aantal E vóór het avondeten
- pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose van 4,5-8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l
- als er geen acceptabel resultaat wordt behaald, is overstappen op een basaal bolusregime een optie

### **Basaal bolusregime**

- 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 1, 2 of 3 hoofdmaaltijden een snelwerkend insuline (= bolus) wordt gegeven.
- Een geleidelijke aanpak is om eerst alleen een snelwerkend insuline te gebruiken voor de hoogst gemeten piek. Start, indien er geen piek is, voor het ontbijt.
- Verwijzing naar een diëtist (zeker bij een onregelmatige leefstijl en eetgewoontes) is van belang om een adequate regulatie te bereiken.
- Handel als volgt:
  - continueer metformine en staak het sulfonyleureumderivaat
  - bij overschakelen van eenmaal daags insuline naar een basaal bolusregime: start met 4 E snelwerkend insulineanalogue bij de betreffende maaltijd en verhoog zo nodig stapsgewijs met 2 E. Continueer de (middel)langwerkende insuline in ongewijzigde dosering
  - bij overschakelen van een tweemaal daags schema naar een basaal bolusregime: neem 80% van de totale dagdosis insuline en verdeel deze hoeveelheid in 4 delen: driemaal 20% snelwerkende insuline voor de hoofdmaaltijden en 40% (middel)langwerkende insuline, in één portie, voor de nacht
  - pas de dosering aan tot een nuchtere bloedglucose van 4,5-8 mmol/l en postprandiale glucose < 10 mmol/l

#### **Stabiele fase (meerdere keren insuline per dag)**

- 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 van de controles hangt af van de fysieke activiteit van de patiënt en het aantal ervaren hypoglykemieën.
- Ook werkgerelateerde factoren (bijvoorbeeld ploegendienst) kunnen hierop van invloed zijn.
- Maak minstens eenmaal per maand een glucosedagcurve en bepaal om de 3 of 6 maanden het HbA<sub>1c</sub>. Als de glykemische regulatie onvoldoende blijft, is consultatie van een kaderhuisarts diabetes of internist, of verwijzing naar een internist geïndiceerd (zie [Consultatie en verwijzing](#)).

#### **Beleid bij hypoglykemie tijdens insulinebehandeling**

Handel als volgt bij hypoglykemieën (bij voorkeur gedocumenteerd):

- voor het beleid bij een hypoglykemie in de acute fase, zie [Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase](#), [Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties](#) en [Beslisboom hypoglykemie in de acute fase](#)
- probeer de oorzaak te achterhalen (gewijzigd inspannings- of eetpatroon, gewichtsverlies: injectietechniek (te diep spuiten, niet zwenken voor toediening NPH-insuline), lipodystrofie bij de injectieplaatsen, doseringsfouten, overmatig alcoholgebruik) en corrigeer deze om herhaling te voorkomen
- bij gecombineerd gebruik van insuline met een sulfonyleureumderivaat: verlaag de dosering van het sulfonyleureumderivaat. Vervang glibenclamide en glimepiride door gliclazide
- staak het sulfonyleureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen
- pas zo nodig de insulinedosering aan. Bij geobjectiverde nachtelijke hypoglykemieën geldt als vuistregel dat de bloedglucose voor de nacht niet < 8 mmol/l mag zijn

- overweeg bij personen met nachtelijke hypoglykemieën bij wie bovenstaande maatregelen onvoldoende effect hebben om de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanalogue (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir. Insuline degludec en insuline glargine 300 E/ml worden niet aanbevolen) (zie [Aandachtspunten bij behandeling met \(middel\)langwerkende insuline](#))
- overweeg om bij recidiverende, ernstige hypoglykemieën én aanwezigheid van adequate mantelzorg glucagon voor te schrijven

Zie ook: Detail nr. 39 Bijlage Behandeling met insuline

## Diabetes mellitus type 2 en ramadan

- De islam geeft mensen die door het vasten gezondheidsproblemen kunnen oplopen vrijstelling van de ramadan. Toch nemen de meeste moslims met diabetes mellitus type 2 deel aan de ramadan.
- Het is van belang om ernstige ontregeling bij deze groep te voorkomen.
- Neem daarom zelf het initiatief om het onderwerp ramadan te bespreken.
- Ontraad patiënten met frequente hypoglykemieën en patiënten met macro-/microvasculaire complicaties deel te nemen aan de ramadan.
- Indien de patiënt ervoor kiest om toch mee te doen, pas dan de medicatie aan om de kans op hypoglykemieën zo laag mogelijk te houden. Zie voor adviezen over medicatie en zelfcontrole de brochure [Diabetes en ramadan](#) van de Nederlandse Diabetes Federatie.

Zie ook: Detail nr. 40 Diabetes mellitus type 2 en ramadan

## Behandeling risicofactoren hart- en vaatziekten en chronische nierschade

De behandeling van andere risicofactoren voor hart- en vaatziekten en (beginnende) chronische nierschade bij patiënten met diabetes mellitus type 2 sluit aan bij [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#).

### Bloeddrukverlaging

- Behandel verhoogde bloeddruk bij patiënten met Diabetes Mellitus type 2 conform de aanbevelingen in de [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#)
- Behandel type 2-diabetespatiënten zonder hypertensie maar met micro- of macroalbuminurie en met een levensverwachting van minimaal 10 jaar ook met een ACE-remmer. Streef naar een dosering die de albuminurie zoveel mogelijk onderdrukt (de effectmaat is de albumine-creatinineratio, niet de bloeddruk). Zoek bij bijwerkingen passend bij hypotensie naar de maximale dosering die de patiënt verdraagt.

Zie ook: Detail nr. 41 Bloeddrukverlaging

### Lipidenverlaging

Het stellen van de indicatie voor een statine en de controle van de lipiden vinden plaats volgens [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#).

## Overige behandelingen

- Voor diabetespatiënten zonder hart- en vaatziekten is er onvoldoende bewijs voor een standaardbehandeling met acetylsalicylzuur. Schrijf acetylsalicylzuur eenmaal daags 80 mg voor aan patiënten met een atherotrombotische cardiovasculaire aandoening die niet op grond van comorbiditeit (zoals atriumfibrilleren) of structurele hartafwijkingen in aanmerking komen voor orale anticoagulantia.
- Er bestaan op dit moment te weinig bewijzen om een goed advies te geven over de noodzaak voor het controleren van de vitamine-B<sub>12</sub>-spiegel bij metforminegebruik. Ook zijn er onvoldoende bewijzen over de medicamenteuze aanpak van een bij metforminegebruik vastgesteld vitamine-B<sub>12</sub>-tekort bij een normaal Hb en MCV).

Zie ook: Detail nr. 42 Overige behandelingen

## Aanvullend beleid (preventie) chronische nierschade en voetproblemen

### Chronische nierschade

- De belangrijkste interventie om zowel een (verdere) afname van de nierfunctie als een toename van de nierschade te voorkomen is een goede regulatie van de bloeddruk.
- Ook stoppen met roken en gewichtsreductie hebben waarschijnlijk een gunstig effect, zowel wat betreft preventie als vertraging van achteruitgang van de nierfunctie.
- Daarnaast vermindert intensieve glykemische controle het risico op micro- en macroalbuminurie vergeleken met conventionele behandeling.

Zie ook: Detail nr. 43 Chronische nierschade

### Voetproblemen

- Geef alle patiënten met diabetes algemene voorlichting over voetverzorging, voethygiëne en het belang van goed zittend schoeisel. Een belangrijke, herhaald gegeven boodschap aan alle patiënten met diabetes mellitus moet zijn om bij het ontstaan van een wond aan de voet direct contact op te nemen met de huisarts of praktijkondersteuner. Veel patiënten zijn zich niet of onvoldoende bewust van het grote risico dat een voetulcus met zich meebrengt, waardoor uitstel van de behandeling optreedt.
- Adviseer mensen met Sims 1 of hoger om hun voeten dagelijks te (laten) inspecteren, zorg te dragen voor goede voetverzorging en voethygiëne en geef het advies om goed passend schoeisel binnen en buiten te dragen.
- Verwijs patiënten met een voetulcus direct naar een multidisciplinair voetenteam, indien er sprake is van  $\geq 1$  van de volgende kenmerken:
  - plantair gelokaliseerd voetulcus
  - diep voetulcus
  - PAV
- Verricht bij een patiënt met een voetulcus onderzoek naar PAV om deze aandoening uit te sluiten.

- Een niet-plantair gelokaliseerd, oppervlakkig voetulcus zonder PAV, dat met eenvoudige maatregelen en schoenaanpassing volledig drukvrij gelegd kan worden, kan in de huisartsenpraktijk behandeld worden. De behandeling gebeurt bij voorkeur in samenwerking met een podotherapeut. Verwijs de patiënt naar een multidisciplinair voetenteam, wanneer het voetulcus binnen twee weken niet verbetert.
- Bij een cellulitis zonder tekenen van een systemische infectie behandelt de huisarts conform de [NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties](#). Tijdens de behandeling moet de patiënt het lopen beperken. Optimaliseer de bloedglucoseregulatie. Controleer na 48 uur en verwijs de patiënt alsnog direct naar een multidisciplinair voetenteam, indien de tekenen van infectie niet zijn afgenomen.
- Bij een onychomycose die tot huidlaesies leidt, is behandeling met orale antimycotica conform de [NHG-Standaard Dermatomycosen](#) aangewezen.
- Een Charcot voet is een zeldzame complicatie bij patiënten met diabetes mellitus en neuropathie. Bij een Charcot voet is de voet gezwollen, rood, warm en enigszins pijnlijk. Meestal is de middenvoet aangedaan. Directe herkenning en verwijzing naar een multidisciplinair voetenteam is van belang, omdat onmiddellijke immobilisatie ernstige schade aan de voet kan voorkomen.
- Zorg bij pijn door neuropathie voor pijnbestrijding (zie de [NHG-Standaard Pijn](#)).

Zie ook: Detail nr. 44 Voetproblemen

#### Behandeling voetulcus

- Verwijs patiënten met een ulcus met spoed naar een 'voetenteam' indien er sprake is van  $\geq 1$  van de volgende kenmerken:
  - plantair of diep gelegen ulcus
  - tekenen van perifeer vaatlijden en/of ischemie
  - tekenen van systemische infectie
- Uitsluitend een niet-plantair gelegen, oppervlakkig, neuropathisch ulcus zonder tekenen van perifeer vaatlijden, dat met eenvoudige maatregelen en schoeiselaanpassing volledig drukvrij is te leggen, is in de huisartsenpraktijk te behandelen, bij voorkeur in samenwerking met een podotherapeut.
- Bij een beperkte cellulitis zonder systemische tekenen van infectie:
  - schrijf een oraal antibioticum voor (zie [NHG-Standaard Bacteriële huidinfecties](#))
  - adviseer tijdens de behandeling het lopen te beperken
  - optimaliseer de bloedglucoseregulatie
  - verwijs de patiënt direct naar de specialist, bij voorkeur naar een 'voetenteam', als bij herbeoordeling na 48 uur de tekenen van infectie niet zijn afgenomen (zie [Consultatie en verwijzing](#))
- Indien er geen aanwijzingen zijn voor infectie:
  - beoordeel het ulcus om de paar dagen
  - is er binnen 2 weken met dit beleid geen genezing of genezingstendens, of verslechtert het ulcus in deze periode, verwijs de patiënt dan alsnog

Zie ook: Detail nr. 45 Behandeling voetulcus

#### Bariatrische chirurgie

- Een patiënt kan in aanmerking komen voor bariatrische chirurgie indien de BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 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 [NHG-Standaard Obesitas](#)).
- Ook leidt het tot verbetering van de glykemische regulatie, waarbij de gewichtsafname niet de enige determinant lijkt. Na bariatrische chirurgie wordt een betere insulinerespons gezien dan na gewichtsvermindering middels dieettherapie.
- Na bariatrische chirurgie herstelt de glucosespiegel vaak tot normale waarden.
- Deze voordelen moeten worden afgewogen tegen de kans op postoperatieve complicaties en mortaliteit.
- Er zijn verschillende operatieve behandelingen, elk met specifieke voor- en nadelen. De patiënt wordt gescreend door een multidisciplinair team (internist, chirurg, anesthesist, psycholoog, diëtist, fysiotherapeut).
- De patiënt moet voldoende gezond zijn om anesthesie en chirurgie te ondergaan en moet de noodzaak van langdurige follow-up begrijpen en bereid zijn om 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.


Zie ook: Detail nr. 46 Bariatrische chirurgie

## Controles

Besteed aandacht aan eventuele klachten, glucoseregulering, het actuele cardiovasculaire risicoprofiel en het vroegtijdig onderkennen van complicaties.

### Driemaandelijkse controles

- De praktijkondersteuner kan de driemaandelijkse controles zelfstandig uitvoeren. Controleer de patiënt op indicatie samen met de praktijkondersteuner.
- Bij patiënten die zowel een goed(e) of acceptabel(e) nuchtere bloedglucosewaarde/HbA<sub>1c</sub>, lipidspectrum als bloeddruk hebben, volstaat in principe een zesmaandelijkse controle.
- Informeer naar:
  - het welbevinden
  - het optreden van verschijnselen die wijzen op hyper- of hypoglykemie
  - problemen met het voedings- en bewegingsadvies en de medicatie
- Controleer:
  - het lichaamsgewicht
  - de bloeddruk
  - de voeten (bij sims 2 of 3, indien dit niet door podotherapeut wordt gedaan)
  - de nuchtere bloedglucosewaarde
- Wanneer bepaling van de nuchtere bloedglucosewaarde lastig is in te passen in de controles van een individuele patiënt, is desgewenst de postprandiale waarde, bijvoorbeeld 2 uur na de lunch, als parameter voor de behandeling te nemen. Dit beleid moet dan wel bij de betreffende patiënt worden gecontinueerd.

- 
- Bij patiënten die meermaals per dag insuline gebruiken, is niet de nuchtere waarde maar de 4-puntsglucosedagcurve maatgevend voor eventuele aanpassing van de insulinedosering; bepaal daarnaast drie- of zesmaandelijks het HbA<sub>1c</sub>.

Zie ook: Detail nr. 47 Driemaandelijkse controles

#### **Jaarlijkse controles**

- Evalueer de individuele streefwaarden.
- Informeer naar het algemeen welbevinden, eventuele visusproblemen, angina pectoris, claudicatio intermittens, tekenen van hartfalen, sensibiliteitsverlies, pijn of tintelingen in de benen en eventuele tekenen van autonome neuropathie, zoals maagontledigingsproblemen of diarree.
- Vraag expliciet naar eventuele seksuele problemen (erectieproblemen, libidoverlies, verminderde lubricatie) en bespreek met de patiënt dat er soms behandelingsmogelijkheden zijn, bijvoorbeeld het weglaten van de gebruikte bètablokker, ACE-remmer of simvastatine.
- Ga na of er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een depressie (zie [NHG-Standaard Depressie](#)).
- Wees alert op cognitieve problemen die mogelijk van invloed zijn op het medicatiegebruik.

#### **Lichamelijk onderzoek**

- Verricht bij de jaarlijkse controle, ook als de patiënt geen klachten heeft, lichamelijk onderzoek gericht op het ontdekken van chronische complicaties:
  - het lichaamsgewicht
  - de bloeddruk
  - de conditie van de voeten
  - (bij insulinegebruikers) de spuitplaatsen

Zie ook: Detail nr. 48 Lichamelijk onderzoek

#### **Laboratoriumonderzoek**

- Verricht bij de jaarlijkse controle uitvoeriger laboratoriumonderzoek:
  - nuchtere glucose
  - HbA<sub>1c</sub>
  - serumcreatinine
  - eGFR
  - serumkalium
- Bepaal bij alle patiënten jaarlijks de albumine-creatinineratio of de albumineconcentratie in de urine.

#### **Screening diabetische retinopathie**

- Herhaal de screening op diabetische retinopathie na 2 jaar.



- Beoordelaars van de fundusfotografie classificeren de bevindingen in:
  - geen retinopathie (R0)
  - milde achtergrondretinopathie (R1)
  - preproliferatieve retinopathie (R2)
  - proliferatieve retinopathie (R3)
- Het screeningsinterval en verwijfsadvies zijn van deze classificatie afhankelijk (zie [tabel 15](#)).
- Verhoog het screeningsinterval tot 3 jaar, indien er tweemaal achtereenvolgend geen retinopathie zichtbaar is.
- Na verwijzing bepaalt de oogarts de controlefrequentie. De hoofdbehandelaar bewaakt of de controles daadwerkelijk plaatsvinden.
- Voor screening op diabetische retinopathie bij start van behandeling met insuline: zie de bijlage [Behandeling met insuline](#).
- Overweeg, in samenspraak met de patiënt, om in geval van een korte levensverwachting niet meer te screenen op diabetische retinopathie.
- Zie [tabel 15](#) voor gedetailleerdere informatie over het screeningsinterval op basis van de uitslag van eerdere screening(en).

Tabel 15. Screeningsinterval diabetische retinopathie

Uitslag screening(en)	Screeningsinterval
Enkele keer geen zichtbare retinopathie (R0)	Tweejaarlijks
Tweemaal achtereenvolgend geen zichtbare retinopathie (R0)	Driejaarlijks
Milde (achtergrond)retinopathie (R1)	Jaarlijks
Preproliferatieve retinopathie (R2), proliferatieve retinopathie (R3), maculopathie (M1) of retinopathie in beide ogen	Verwijzing naar oogarts

Zie ook: Detail nr. 49 Screening diabetische retinopathie

## 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.

### Verdere aandachtspunten

- Een bestaande nierfunctievermindering kan verergeren, met potentieel ernstige gevolgen.
- Staak eventuele diuretica indien de patiënt ook chronische nierschade heeft. Beoordeel in deze situatie ook of andere antihypertensiva, in het bijzonder ACE-remmers of ARB's, in dosering verlaagd moeten worden of moeten worden gestaakt.
- Ter preventie van dehydratie is extra vochtinname in de vorm van bouillon geïndiceerd.



- Bewaak de bloedglucosewaarden en de vochthuishouding van een diabetespatiënt met koorts, braken of diarree zorgvuldig:
  - staak bij dreigende dehydratie de metformine
  - staak het insulinegebruik niet, ook niet als de patiënt minder voedsel inneemt. Bekijk wel of, en zo ja op welke wijze, de insulinedosering moet worden aangepast (zie [beleid bij dreigende dehydratie](#))

Zie ook: Detail nr. 50 Verdere aandachtspunten

### **Beleid bij dreigende dehydratie**

Hanteer het volgende schema bij patiënten die behandeld worden met insuline en bij wie dehydratie dreigt:

- bloedglucosewaarde > 15 mmol/l: geef 4 E kortwerkende insuline
- bloedglucosewaarde > 20 mmol/l: geef 6 E kortwerkende insuline
- controleer elke 2 uur of de bloedglucosewaarde tot < 15 mmol/l is gedaald

### **Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase**

Beoordeel de klinische stabiliteit van de patiënt (ABCDE-systematiek). Indien ABCDE instabiel (patiënt met diabetes is buiten bewustzijn) zie ook [NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties](#).

- Men spreekt van hypoglykemie bij een bloedglucosewaarde < 3,5 mmol/l met de daarbij passende 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 niet kan, injecteer 10 ml 50%-glucoseoplossing of 50 ml 10%-glucoseoplossing intraveneus. Vooral bij de 50% glucoseoplossing is er kans op flebitis en is het van belang om extravasatie te voorkomen. Herhaal de behandeling indien de patiënt niet binnen 3 minuten bijkomt totdat de glucosepiegel > 5 mmol/l is.
- Indien intraveneuze toediening, bijvoorbeeld door onrust van de patiënt, moeilijkheden oplevert, geef dan 1 mg glucagon subcutaan of intramusculair. Geef koolhydraatrijke voeding zodra de patiënt weer bij bewustzijn is (binnen 2 tot 3 minuten na glucosetoediening, binnen 15 minuten na glucagoninjectie).
- Ga ter preventie van een recidief na wat de oorzaak was van de hypoglykemie, zie [Beleid bij hypoglykemie tijdens insulinebehandeling](#). Wees er vooral bij langwerkende sulfonylureumderivaten en insuline met een verlengde werking op 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
- Verwijs patiënten met ernstige hyperglykemie die gepaard gaat met sufheid of coma, snelle en/of diepe ademhaling, dehydratie of braken voor opname. Zie voor het beleid bij een hypoglykemie of hyperglykemie in de acute fase, de [Beslisboom hypoglykemie](#) en [hyperglykemie](#) (als bijlage bij deze standaard opgenomen).
- Zie ook [NHG-Behandelrichtlijn Geneesmiddelen en zuurstof in spoedeisende situaties](#).

Zie ook: Detail nr. 51 Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase



## Consultatie en verwijzing

### Voedingsadvies

Verwijs voor uitgebreid voedingsadvies na diagnose en voor overschakeling op insuline naar de diëtist.

### Zelfcontroles

Verwijs voor het aanleren van zelfcontroles of bij overzetting op insuline naar de diabetesverpleegkundige of praktijkondersteuner.

### Behandeling met insuline

- Verwijs voor instellen op insuline bij afwezigheid van randvoorwaarden of bij onvoldoende deskundigheid in de huisartsenpraktijk naar de internist.
- Verwijs bij onvoldoende glykemische regulatie, ondanks intensieve insulinebehandeling met optimale titratie, naar de internist.

### Zwangerschapswens

Verwijs vrouwen met diabetes mellitus type 2 en zwangerschapswens of zwangerschap naar de internist.

### Verdenking MODY of LADA

Consulteer bij verdenking op MODY of LADA de internist of verwijs de patiënt.

### Diabetische retinopathie

- Verwijs bij (pre)proliferatieve retinopathie (R2/R3), maculopathie (M1) of retinopathie in beide ogen (ongeacht de ernst): naar de oogarts.
- In geval van vaatnieuwvormingen, preretinale fibrose, glasvocht- of preretinale bloeding: verwijs binnen 1 week.


Zie ook: Detail nr. 52 Diabetische retinopathie

### Mononeuropathie

Verwijs bij (verdenking op) een mononeuropathie (van met name de hersenzenuwen) naar de neuroloog.

### Voetproblemen

- Sims 1: eventueel naar pedicure met diabetische voetaantekening voor huid- en nagelzorg

- 
- Sims 2 en 3: naar podotherapeut
  - Ulcus (plantair of diep gelegen, bij tekenen van perifeer vaatlijden en/of tekenen van systemische infectie): met spoed naar voetenteam of naar een in de diabetische voet gespecialiseerde internist, (vaat-) chirurg, orthopeed of dermatoloog
  - Overige ulcera zonder genezingstendens binnen 2 weken: naar een voetenteam

### **Chronische nierschade**

Bij nierschade gelden de verwijscriteria die zijn aangegeven in de [NHG-Standaard Chronische nierschade](#).

### **Gebits- of mondklachten**

Verwijs bij klachten van gebit of mond naar tandarts en/of mondhygiënist.

### **Praktijkvoeringsaspecten**

- Veel huisartsenpraktijken leveren de zorg voor type 2-diabetespatiënten binnen de kaders van een zorggroep. 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.
- De [NDF Zorgstandaard](#) biedt indicatoren om inzicht te verkrijgen in de geleverde zorg door het meten van prestaties en het vergelijken van uitkomsten.

Zie ook: Detail nr. 53 Praktijkvoeringsaspecten

### **Voorwaarden diabeteszorg**

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

- protocollaire opzet
- 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 ([e-Diabetes Mellitus 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

Zie ook: Detail nr. 54 Voorwaarden diabeteszorg



---

## Detail nr. 1 Scope

---

### 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. [1](#)

---

## Detail nr. 2 Epidemiologie

---

### 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). [2](#) De incidentie bedroeg in 2007 ongeveer 71.000 (95%-BI 57.000-90.000). [3](#) 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).

### 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 Hindoestaans-Surinaamse afkomst, met name in de oudere leeftijdsgroep (37% bij personen ouder dan 60 jaar). [4](#) [5](#)

Ook in het voorkomen van cardiovasculaire complicaties zijn er verschillen tussen type 2 diabetespatiënten uit etnische minderheidsgroepen en uit de autochtone bevolking. [6](#) [7](#) [8](#) Vooral bij Hindoestanen 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. [6](#) 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 worden door conventionele risicofactoren (HR 2,14; 95%-BI 1,56-2,94; p < 0,001; gecorrigeerd voor leeftijd, roken, cholesterol). [9](#)

## 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 onderzoeken; 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 inkomensniveaus in de verschillende landen. In welvarende landen was deze associatie het sterkst. [10](#) De uitkomsten van een case-cohortonderzoek in 8 Europese landen (n = 340.234; 3,99 miljoen persoonsjaren follow-up) zijn hiermee consistent. [11](#) Personen met een laag opleidingsniveau hadden een groter risico op type 2 diabetes (hazardratio (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).

## Verschillen 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 lichamelijke inactiviteit met type 2 diabetes bij de genoemde etnische groepen onderzocht. In de totale groep was lichamelijke 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. [12](#) 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. [13](#)

---

## Detail nr. 3 Etiologie en pathofysiologie

---

### Genetische factoren

Het belang van genetische factoren blijkt vooral uit het feit dat als de ene helft van een eeneiige tweeling diabetes mellitus type 2 ontwikkelt, in 60 tot 90% van de gevallen ook de ander de ziekte krijgt. [14](#) Verder bleek uit onderzoek dat het absolute risico om diabetes te krijgen vóór het 80e 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%. [15](#) 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 alvleesklier, maar ook bij nuchtere glucosewaarden en overgewicht. Schattingen van het aantal betrokken genen lopen sterk uiteen van circa 18 tot 50. [16](#) [17](#)

### Overgewicht en fysieke activiteit

Het risico op diabetes wordt mede bepaald door de aanwezigheid van overgewicht, het type vetverdeling (middelomtrek) en de mate van lichamelijke activiteit. [18](#) Het aantal volwassen Nederlanders met overgewicht (BMI  $\geq$  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  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) is de laatste 30 jaar meer dan verdubbeld (van 5% tot bijna 12%). [19](#) Ook het percentage mensen met abdominaal overgewicht (gemeten door buikomvang) is de laatste jaren toegenomen. [20](#) De verwachting is 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 PreventieConsult 2011). [19](#)

De incidentie van diabetes neemt toe bij een toename van de middelomtrek. [21](#) De vetverdeling blijkt een betere voorspeller van diabetes dan overgewicht vastgesteld met de BMI. [22](#) [23](#) 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. [24](#) Gegevens uit het Hoorn-onderzoek 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. [25](#)

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. [26](#) [27](#) [28](#) 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. [29](#)

## Insulinegevoeligheid en bètacelfunctie

De verhouding tussen insulinegevoeligheid en bètacelfunctie bepaalt de glucosetolerantie. [30](#) Zodra een grotere insulinebehoefte niet meer door een hogere insulineproductie kan worden opgevangen zoals bij beginnende bètaceldisfunctie, ontstaat hyperglykemie. [31](#) [32](#) Bij personen met gestoorde glucosetolerantie bleek een verminderde bètacelfunctie de belangrijkste voorspeller van het ontstaan van diabetes. [33](#)

## 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. [34](#) [35](#) [36](#) De hyperglykemie, de verhoogde concentraties vrije vetzuren en triglyceriden kunnen de bestaande insulineresistentie en bètaceldisfunctie verder nadelig beïnvloeden. [37](#) [38](#) 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.

## 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  $\geq 1,7$  mmol/l; HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l bij mannen en < 1,3 mmol/l bij vrouwen; systolische bloeddruk  $\geq 130$  mmHg of diastolische bloeddruk  $\geq 85$  mmHg; nuchtere serumglucosewaarde  $\geq 6,1$  mmol/l. In een Nederlands cross-sectioneel screeningsonderzoek 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. Van hen was 40% 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. [39](#)

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 verhoogd), C-reactief proteïne (high-sensitivity CRP) en/ of endotheeldisfunctie (VCAM/ICAM. [40](#) [41](#) 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. [42](#)

Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat het aantal aanwezige risicofactoren meer informatie geeft dan de aan- of afwezigheid van het metabool syndroom. [43](#) 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. [44](#) Op basis van deze overwegingen adviseren de Europese en Amerikaanse Diabetesorganisaties het begrip metabool syndroom niet in de klinische praktijk toe te passen. [45](#) Als screeningsinstrument onder mensen met een vergrote buikomvang valt het echter te overwegen. In het IJSCO-onderzoek (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 45e jaar tot verlaging van dat risico kan leiden. [46](#)

## Incretine-effect

De insulinerespons na orale inname van glucose is groter dan na intraveneuze glucosetoediening, omdat bij orale glucose belasting wél en bij intraveneuze glucosetoediening geen stimulatie van GLP-1-secretie in de darmwand plaatsvindt. 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.

---

## Detail nr. 4 Multifactoriële behandeling

---

### 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 0,760,95;  $p = 0,004$ ). [47](#) 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). [47](#)

Een meta-analyse van Boussageon komt tot een vergelijkbare conclusie (13 onderzoeken;  $n = 34.533$  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;  $p < 0,001$ ). [48](#)

Het effect van scherpe instelling bij type 2 diabetespatiënten werd onderzocht in de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). [49](#) 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 sulfonylureumderivaat 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% (53 mmol/mol), vergeleken met 7,9% (63 mmol/mol) 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 hypoof 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 sulfonylureumderivaten (chloorpropamide, glibenclamide, glipizide) onderling of in vergelijking met insuline. De conclusie van de UKPDS luidde: hoe lager de bloedglucosewaarde, hoe kleiner de kans op microvasculaire complicaties en mogelijk ook macrovasculaire complicaties. Uit het UKPDS post-interventieonderzoek blijkt dat de tijdens de UKPDS-onderzoeken intensief behandelde patiënten jaren later nog steeds een lager risico hebben op het

krijgen van zowel micro- als macrovasculaire complicaties. [50](#)

## 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 7-15%) 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. [51](#)

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

## 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. [52](#) [53](#)

## 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 uursurineverzameling, of
- 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 uursurineverzameling, of
- 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 observationeel onderzoek (5097 nieuw ontdekte type 2 diabetespatiënten, leeftijd 25 tot 65 jaar, 82% blank, follow-up 10 jaar). [54](#) 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 cardiovasculaire 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 het ADDITION-onderzoek 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 0,87; 95%-BI 0,72-1,07). [55](#)

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. [56](#) 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. [57](#)

## Microalbuminurie, risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Microalbuminurie is een marker voor nierschade in een vroege en soms nog reversibele fase van deze aandoening. [58](#) 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). [59](#) [52](#) [53](#) De mortaliteit hangt bovendien samen met de mate van albumineverlies. [54](#)

## (Preventie van de) diabetische voet

De definitie van de diabetische voet is: 'Een verscheidenheid van voetafwijkingen die ontstaan door neuropathie, macroangiopathie, limited joint mobility en metabole stoornissen, die meestal in combinatie voorkomen bij patiënten met diabetes mellitus' ([Richtlijn Diabetische Voet 2017](#)). Diabetische voetulcera ontstaan meestal door een combinatie van risicofactoren. De belangrijkste hiervan zijn neuropathie, perifere arterieel vaatlijden (PAV), standsafwijkingen van de voeten en slecht passende schoenen. [60](#) Naast neuropathie speelt vaatlijden in toenemende mate een rol bij het ontstaan van een voetulcus. Bij 50% van de patiënten met een voetulcus die naar een voetenteam werden verwezen, was er sprake van vaatlijden. [61](#) In 80 tot 90 procent van de gevallen wordt een amputatie voorafgegaan door een voetulcus. Vaak is een niet (meer) te bestrijden infectie de uiteindelijke reden voor een amputatie. Er is geen robuust bewijs dat (beperkte) educatie effectief is. [62](#) Educatie kan wel leiden tot een verbeterde kennis en gedrag met betrekking tot de zelfzorg. [63](#)

## Diabetische autonome neuropathie

Diabetische autonome neuropathie is een stoornis in het autonome zenuwstelsel dat zich op diverse manieren kan manifesteren: [64](#) [65](#)

- cardiovasculaire autonome neuropathie (orthostatische hypotensie, gestoorde inspanningstolerantie, verhoogde hartfrequentie in rust, atypische myocardiale ischemie);
- gastro-intestinale autonome neuropathie (motiliteitstoornissen van de slokdarm, obstipatie, fecale incontinentie, diarree, gastroparese (braken bij ernstige hyperglykemische ontregeling, 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*).



---

## Detail nr. 5 Cardiovasculaire aandoeningen

---

### 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). [66](#) 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 onderzoeken, 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. [67](#)



---

## Detail nr. 6 Chronische nierschade

---

### 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. [56](#)

---

## Detail nr. 7 Neuropathie

---

### 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. [68](#) 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. [1](#)

In het onderzoek ADDITION 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. [69](#) In het onderzoek ADDITION-Europe 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 controlegroep (OR 0,95; 95%-BI 0,681,34). [70](#)

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. [71](#) [1](#)

### 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 aangezichts-zenuw (zevende hersenzenuw) is aangedaan kan zich dat uiten als een afhangend gezicht/ mondhoek en onvolledige oogsluiting. Mononeuropathie kan optreden aan de nervus medianus (carpaaltunnelsyndroom), nervus ulnaris, nervus cutaneus femoralis lateralis (meralgia paraesthetica), nervus peroneus communis.



## Detail nr. 8 Diabetische voet

### Voetulcera

De jaarlijkse incidentie van voetulcera werd nagegaan in de database van het NIVEL (Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg) Zorgregistraties Eerste Lijn. Uit de gegevens van 81.793 diabetespatiënten (uit 355 huisartspraktijken) in de periode 2010-2013 werd de jaarlijkse incidentie van voetulcera en andere voetafwijkingen berekend. Er waren 412 patiënten met een actief voetulcus tijdens de registratieperiode. De jaarlijkse incidentie van een diabetisch voetulcus was 0,34% bij patiënten waarbij tenminste één onderdeel van het voetonderzoek was genoteerd. [72](#) Mensen met een voetulcus of een amputatie in de voorgeschiedenis hebben een sterk verhoogd risico op een (recidief) voetulcus: 40% in het eerste jaar en 65% binnen 5 jaar. [73](#) Tijdige verwijzing bij het ontstaan van een voetulcus, behandeling in een multidisciplinair voetenteam en goede follow-up na genezing zijn essentiële voorwaarden voor een goede diabetische voetzorg. [74](#)

### Amputaties

Er zijn in Nederland meerdere studies verricht naar het aantal amputaties bij mensen met diabetes mellitus. De studies zijn onderling niet goed vergelijkbaar door verschillen in de onderzochte populatie en in manieren van dataverzameling. [75](#) [76](#) [77](#) [78](#) [79](#)

Onderzoek	Jaar/periode	Totaal aantal amputaties per 10.000 mensen met diabetes
Van Houtum 1996, DM 1 en 2, 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> lijn	1992	25
Status Muller 2003, DM 2, 1 <sup>e</sup> lijn	1993-1998	60
Van Houtum 2004, DM, 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> lijn	1991-2000	Daling van 55 (in 1991) naar 36 (in 2000)
Nijenhuis 2017, DM 1 en 2, 1 <sup>e</sup> en 2 <sup>e</sup> lijn		

In de periode 1991-2000 trad er een daling op van het aantal amputaties per 10.000 mensen met diabetes van 55 naar 36. [77](#) In Noord-Nederland daalde het aantal amputaties boven de enkel in de periode 2012-2013 vergeleken met 2003-2004 van 142,6 naar 89,2 per 100.000 mensen met diabetes. [79](#) Onderzoek laat zien dat het aantal amputaties met 50 tot 80% daalt door verbeteringen in de organisatie van de zorg. De grootste winst wordt behaald door een tijdige verwijzing bij een voetulcus, behandeling van voetulcera in een multidisciplinair voetenteam en een goede afstemming tussen eerste en tweede lijn. [80](#) [81](#)

---

## Detail nr. 9 Retinopathie

---

### Retinopathie

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 het Hoorn-onderzoek bleek dat van de 50- tot 75-jarige patiënten die reeds langer bekend waren met diabetes 23% diabetische retinopathie had. [84](#)

De incidentie van diabetische retinopathie werd in 2003 (gebaseerd op cijfers uit huisartsenregistraties) geschat op 3500 mannen en 3000 vrouwen. [85](#) 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. [86](#)

In het eerdergenoemde ADDITION-onderzoek 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). Er hadden 8 patiënten ernstige retinopathie, van wie 7 in de groep die gewone zorg kreeg. [70](#) 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. Leeftijd, mannelijk geslacht, hyperglykemie en hypertensie waren risicofactoren voor het vroeg ontstaan van retinopathie bij type 2 diabetespatiënten. [87](#)

### Opsporing van diabetische retinopathie

In het Hoorn-onderzoek was de prevalentie van diabetische retinopathie, die bij nieuw ontdekte type 2 diabetespatiënten met retinafotografie 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. [88](#) Dit verschil was niet significant. Tijdige detectie van diabetische retinopathie gevolgd door laserbehandeling kan blindheid en slechtziendheid voorkómen.

---

## Detail nr. 10 Comorbiditeit

---

### Comorbiditeit bij type 2 diabetes

In een cohortonderzoek (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'. [89](#) 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 moment van diagnose ontwikkelde ten minste 1 comorbiditeit gedurende het eerste jaar daarna. Hart- en vaatziekten waren de meest voorkomende 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, perifere vaatlijden en reumatoïde artritis leidden tot verlies van kwaliteit van leven. [90](#)

---

## Detail nr. 11 Depressie

---

### 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). [91](#) Er zijn aanwijzingen dat de behandeling van depressie de glykemische controle verbetert. [92](#) In Nederlands cohortonderzoek (n = 2460) was gedurende een periode van 2,5 jaar de incidentie van depressie onder diabetespatiënten 1 op 7. [93](#) Vrouwelijk geslacht, lage opleiding en eerder doorgemaakte depressie waren predictoren voor een incidentie depressie. [93](#)

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 hieraan bij. [94](#)



---

## Detail nr. 12 Cognitieve stoornissen

---

### Type 2 diabetes en cognitieve stoornissen

Diabetes is geassocieerd met cognitieve disfunctie waarbij een toename in corticale atrofie en witte stofafwijkingen wordt gevonden. [95](#) [96](#) 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. [97](#) 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. [98](#) Lichte tekenen van een depressie hebben overigens geen invloed op het cognitief functioneren van Nederlandse type 2 diabetespatiënten. [99](#) 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. [100](#)

---

## Detail nr. 13 Schizofrenie

---

### 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. [101](#)

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. [102](#) 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;  $p < 0,014$ ). [14](#) Gebruik van atypische antipsychotica door schizofreniepatiënten is geassocieerd met verhoogde incidentie van type 2 diabetes, met name bij patiënten < 40 jaar. [103](#)

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. [104](#)

---

## Detail nr. 14 Seksuele disfunctie

---

### Seksuele disfunctie

In Nederlands onderzoek 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. [105](#)

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. [106](#)

In Canadees crosssectioneel 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). [107](#) 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. [108](#) [109](#) [110](#) De oorzaak van eventuele seksuele problemen is multifactorieel bepaald. [111](#) Stijgende leeftijd, diabetesduur, slechte glykemische controle, hypertensie, weinig lichaamsbeweging, roken en aanwezigheid van complicaties van diabetes zijn geassocieerd met erectiele disfunctie. [112](#) Optimaliseren van de glykemische regulatie, behandeling van comorbiditeit en leefstijlaanpassingen zijn van belang. Patiënten met een erectiele disfunctie kunnen worden behandeld met PDE-5-remmers (tadalafil, sildenafil of vardenafil). [113](#) Voorts is diabetes bij mannelijke patiënten geassocieerd met retrograde ejaculatie en verminderde fertiliteit. [114](#) [115](#)



---

## Detail nr. 15 Infecties

---

### Diabetes en infecties

In een prospectief cohortonderzoek als onderdeel van de Tweede Nationale Studie werden 6712 personen met diabetes type 2 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 huiden 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. [116](#)



---

## Detail nr. 16 Kanker

---

### Diabetes en kanker

In een meta-analyse (35 cohortonderzoeken) 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, onderzoeksopzet, alcoholconsumptie, BMI en rookstatus. Het relatieve risico was omgekeerd gecorreleerd met de diabetesduur. [117](#) 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). [118](#)

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). [119](#) 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. [120](#)

---

## Detail nr. 17 Opsporing

---

### 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. [70](#) [121](#) Populatiescreening op diabetes wordt in Nederland niet aanbevolen. [122](#) 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 elf 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. [123](#) Het advies om diabetes pas op te sporen vanaf 45 jaar en niet vaker dan driejaarlijks wordt ondersteund door een recent kosteneffectiviteitsonderzoek. [124](#) 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. [125](#) [126](#) Definitief bewijs ontbreekt dat vroege diagnostiek en behandeling gezondheidswinst op langere termijn opleveren. [127](#) [128](#)

### Zwangerschapsdiabetes

De incidentie van diabetes bij vrouwen die zwangerschapsdiabetes doormaakten is het hoogst in de eerste vijf jaar na de bevalling. [129](#) De definitie van zwangerschapsdiabetes is iedere vorm van hyperglykemie die tijdens de zwangerschap ontdekt wordt. [130](#) 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%. [131](#) Een Nederlands onderzoek vond een incidentie van 6,9%. Dit betrof een grootstedelijke populatie met relatief veel personen met een niet-westerse migratieachtergrond. De bekendste risicofactoren voor zwangerschapsdiabetes zijn overgewicht, belaste familieanamnese, eerder doorgemaakte zwangerschapsdiabetes, leeftijd en etniciteit. [132](#) [133](#) [134](#) [135](#) [136](#) 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, verminderd 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. [137](#) 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. [129](#) 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. [138](#)

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. [139](#) Voorlichting aan vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsdiabetes om hun bloedglucose te laten bepalen deed het aantal controles aanzienlijk toenemen: van 33,4% naar 52,7%. [140](#)

---

## Detail nr. 18 Vaststellen van diabetes mellitus

---

### Afkappunten glucosewaarden

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

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

Sinds 1965 zijn de criteria voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus steeds veranderd. De nuchtere plasma-glucosewaarde 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 plasmaglucozeconcentratie en een normale nuchtere glucosewaarde. [141](#) 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. [142](#) Momenteel beveelt de American Diabetes Association (ADA) het HbA<sub>1c</sub> evenzeer aan als diagnostisch criterium voor diabetes. [64](#) De WHO heeft in 2011 in haar richtlijnen het HbA<sub>1c</sub> als diagnostisch criterium toegevoegd, maar alleen in aanvulling op glucosetests en onder strikte kwaliteitseisen. [143](#) 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 bevolkingsonderzoek onder mensen zonder diabetes. [144](#) Bij mensen bij wie de HbA<sub>1c</sub>-test niet betrouwbaar is, bijvoorbeeld vanwege hemoglobinopathie of anemie, moet de diagnose op basis van glucosewaarden gesteld worden. Omdat het HbA<sub>1c</sub> de gemiddelde glucosespiegel gedurende ongeveer de voorafgaande drie maanden weerspiegelt, is het geen geschikte maat in geval van acute hyperglykemie of snel progressieve diabetes, zoals bij diabetes geïnduceerd door glucocorticoïden, diabetes mellitus type 1 bij kinderen en zwangerschapsdiabetes. [145](#)

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. [146](#) [147](#) [148](#) 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 E, en roken, van invloed zijn op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. [149](#) [150](#) 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. [151](#) Leeftijd en etniciteit hebben een effect op de hoogte van het HbA<sub>1c</sub>. [152](#) Bijvoorbeeld mensen met een donkere huidskleur hebben iets hogere HbA<sub>1c</sub>-waarden (0,2 tot 0,3% of 2 tot 3 mmol/mol) dan mensen met een blanke huidskleur.

In de meeste onderzoeken identificeert de HbA<sub>1c</sub>-test minder mensen met diabetes dan de nuchtere plasmagluucose of de 2-uurs plasmagluucosewaarde van een OGTT. In het Nieuwe Hoorn-onderzoek 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. [141](#) Met andere woorden, van alle mensen die op basis van de OGTT diabetes hebben, heeft 24% een HbA<sub>1c</sub>-waarde > 6,5% (> 48 mmol/mol). Andere onderzoeken bevestigden deze bevinding. [153](#) [154](#) 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% (> 48 mmol/mol) als afkapwaarde wordt bij een andere groep personen de diagnose diabetes gesteld in vergelijking met de groep gediagnosticeerd door plasmagluucosewaarden.

### **Voordelen van de HbA-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. [155](#) Echter, de standaardisatie van de bepaling van het HbA<sub>1c</sub> staat een variatie toe van 7% ([www.ngsp.org/news.asp](http://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-test als diagnosticum**

De bepaling van HbA<sub>1c</sub> kan verstoord worden in de aanwezigheid van Hb-varianten zoals thalassemieën. [156](#) Hoewel de prevalentie van hemoglobinoopathieën in Nederland relatief laag is, is het in vooral de populatie van personen met een niet-westerse migratieachtergrond een reëel probleem. Het duurt relatief lang voordat een hyperglykemie 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 glucosemeterstrip kost ongeveer € 0,80, de bepaling van het plasmagluucose kost ongeveer € 1,50 en een HbA<sub>1c</sub>-bepaling € 4,50.

## IFG en IGT

Gestoord nuchtere glucose (*impaired fasting glucose*, IFG) en gestoorde glucosetolerantie (*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 glucosetolerantie. IFG en IGT kunnen ook gecombineerd voorkomen. Naar schatting een tot twee derde van de mensen met prediabetes ontwikkelt binnen 6 jaar type 2 diabetes. [21](#) 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 glucosetolerantie het risico op de ontwikkeling van type 2 diabetes. [157](#) [27](#) [158](#)

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. [159](#)

## Draagbare glucosemeters

Laboratoriumbepalingen zijn nauwkeuriger dan bepalingen met een draagbare glucosemeter. [160](#) Voor de meeste laboratoriumbepalingen geldt een maximale afwijking van 2%; bij de draagbare meters is dat 15%. Alle draagbare glucosemeters 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 glucosemeter de streefwaarden van veneus plasma.

De nauwkeurigheid van een glucosemeting wordt enerzijds bepaald door de kwaliteit van de glucosemeter, 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 glucosetrips en problemen met de glucosemeter. Vrijwel alle patiënten bleken vragen te hebben over het gebruik van de glucosemeter. [161](#)

## 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 bètacelfalen op de voorgrond staat.

Naast de klassieke auto-immuungemedieerde 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 bètaceldefect in de loop van het leven aanleiding geeft tot stoornissen in de insulineproductie en/of -afgifte en daarmee het ontstaan van diabetes. [162](#) 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 (als gevolg van een mutatie in het gen voor Hepatocyte Nuclear Factor-1a). 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 25e 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 diabetesspecifieke autoantistoffen (meestal glutamaatdecarboxylase-antistoffen, anti-GAD). [163](#) 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 diabetesspecifieke autoantistoffen (zoals anti-GAD) bepaald te worden.

De belangrijkste kenmerken van de verschillende typen diabetes staan in [tabel 2](#).



Tabel 2. Belangrijkste typen diabetes mellitus en klinische kenmerken

	<b>DM type 1</b>	<b>LADA</b>	<b>MODY</b>	<b>DM type 2</b>
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



## Detail nr. 19 Voetonderzoek

### Sims' classificatie

Een systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens laat zien dat de test met het 10-grams Semmes-Weinstein monofilament de beste resultaten oplevert bij het voorspellen van het risico op een diabetisch voetulcus. [82](#) De indeling van het risico op een voetulcus en het vervolgbeleid zijn gebaseerd op de diabetische voet risicoclassificatie (Sims) ([Richtlijn diabetische voet 2017](#)) ([tabel 3](#)).

Classificatie	Risicoprofiel	Controrefrequentie
0 Laag risico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geen verlies protectieve sensibiteit (PS)</li><li>• Geen perifere arterieel vaatlijden (PAV)</li></ul>	1 x 12 maanden
1 Licht verhoogd risico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verlies PS of aanwijzingen voor PAV</li><li>• Geen tekenen van lokaal verhoogde druk</li></ul>	1 x 6 maanden
2 Hoog risico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Verlies PS in combinatie met aanwijzingen voor PAV of,</li><li>• Aanwijzingen voor PAV in combinatie met tekenen van lokaal verhoogde druk of,</li><li>• Verlies PS in combinatie met tekenen van lokaal verhoogde druk of,</li><li>• Verlies PS in combinatie met aanwijzingen voor PAV en tekenen van lokaal verhoogde druk</li></ul>	1 x 3 maanden
3 Sterk verhoogd risico	<ul style="list-style-type: none"><li>• Voetulcus of amputatie in de voorgeschiedenis</li><li>• Inactieve Charcot voet</li><li>• Eindstadium nierfalen (eGFR &lt; 15 ml/min) of nierfunctie vervangende therapie (dialyse)</li></ul>	1 x 1-3 maanden

### Neuropathie en perifere arterieel vaatlijden (PAV)

Bij het ontstaan van een diabetisch voetulcus spelen diabetische neuropathie en perifere arterieel vaatlijden (PAV) een centrale rol. De neuropathie leidt tot een verminderde sensibiteit (sensorische neuropathie) en tot standsafwijkingen van de voet (motorische neuropathie). Daarnaast kan autonome neuropathie een droge, warme voet veroorzaken door een verminderde zweetsecretie en een verhoogde arterioveneuze shunt. PAV is aanwezig bij 50% van de mensen met een diabetisch voetulcus. De aanwezigheid van PAV is een belangrijke risicofactor voor een slechte wondgenezing. Bij het ontstaan van een voetulcus vergroot PAV de kans op een amputatie zeer sterk. [83](#)

---

## Detail nr. 20 Voorlichting en advies

---

### 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 met een niet-westerse migratieachtergrond is ook kennisoverdracht zinvol. [164](#) Aandacht voor bekrachtiging (*reinforcement*) van de educatie door herhaling of continue educatie is noodzakelijk om het effect te laten beklijven. [165](#)

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 beïnvloeden; de effecten zijn echter sterk wisselend. [166](#) Weinig onderzoeken 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. [167](#)

De in Groot-Brittannië uitgevoerde DESMOND-trial (het programma loopt in Nederland onder het naam PRISMA) liet na een jaar gunstige effecten zien op gewichtsdaling en stoppen met roken, maar na 3 jaar was dit gunstige effect verdwenen. [168](#) [169](#) 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. [170](#) [171](#) 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. [172](#)

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 vetinname 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 vooralsnog onvoldoende onderbouwing is om *motivational interviewing* in de diabeteszorg aan te bevelen. [173](#)

In een meta-analyse (34 gerandomiseerde onderzoeken, 5993 patiënten, gemiddeld 52,8 jaar,

gemiddeld HbA<sub>1c</sub> 8,5% (69 mmol/mol)) werd het effect bestudeerd van door diabetesverpleegkundigen geleide zelfmanagement educatie op de glykemische controle.

De gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-verlaging was -0,70% (-8 mmol/mol) voor de educatiegroep versus -0,21% (-2 mmol/mol) voor de controlegroep. Het effect was het sterkst bij patiënten > 65 jaar en bij een follow-upduur van 1 tot 6 maanden. [174](#)

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% (-1 mmol/mol); 95%-BI -0,3-0,10 (-3-1 mmol/mol); p = 0,33) over een periode van 12 tot 18 maanden. Significantie werd wel gevonden in een subgroep van patiënten met een gemiddeld baseline HbA<sub>1c</sub> hoger dan 8% (WMD) -0,3% (-3 mmol/mol); 95%-BI -0,5--0,1 (-5--1 mmol/mol); 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% (0,3 mmol/mol); 95%-BI -0,02-0,1 (-0,2-1 mmol/mol); 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 onderzoeken om een meta-analyse uit te voeren op de effecten van individuele educatie op zelfmanagement van dieet, kennis over diabetes, psychosociale uitkomstmaten en rookgewoonten. [175](#)

## Tandheelkundige controle

Tussen diabetes en parodontitis bestaat een wisselwerking. Enerzijds hebben patiënten met diabetes vaker last van problemen in de mond, bijvoorbeeld parodontitis, xerostomie, schimmelinfecties, cariës, gingivitis, smaakstoornissen en mondkanker. [176](#) [177](#) Metabole disregulatie, zoals bijvoorbeeld chronische hyperglykemie en dyslipidemie, dragen bij aan een versterkte inflammatoire reactie in parodontium. [176](#) Dit brengt vervolgens (veelal irreversibele) schade toe aan het steunweefsel van de gebitselementen, waardoor tanden los gaan staan en uiteindelijk verloren kunnen gaan. Anderzijds kan parodontitis bijdragen aan een verslechterde glucoseregulatie. Parodontitis veroorzaakt een systemische stijging van cytokines zoals interleukines-1 en -6 en tumornecrosefactor-alfa. Hierdoor wordt de insulineresistentie bevorderd en daarmee de kans op verslechtering van de glykemische regulatie. [178](#) In een Cochrane-review werd gevonden dat indien de parodontitis wordt behandeld, een HbA<sub>1c</sub>-daling werd bereikt van 0,4% (4 mmol/mol) (95%-BI -0,78--0,01). [179](#) In een grootschalig uitgevoerde randomized controlled trial werd dit nogmaals bevestigd, daar een daling van zelfs 0,6% (6 mmol/mol) (95% BI 0,3-0,9; p<0,0001) werd gerealiseerd. [180](#) Slechte mondgezondheid en algemene gezondheid staan ook op het gebied van kwaliteit van leven met elkaar in verband. [181](#)

Recentelijk werd een vragenlijst uit de VS, [182](#) ontwikkeld voor screening op parodontitis, vertaald en gevalideerd in een Nederlandse populatie. Dit resulteerde in een snelle, non-invasieve screening tool met een nauwkeurigheid van 88% (sensitiviteit 78%; specificiteit 84%). [183](#) Deze vragenlijst is vrij toegankelijk op [www.perioscreening.com](http://www.perioscreening.com). De uitkomst van deze vragenlijst en uitleg over de relatie tussen diabetes en problemen in de mond kan voor de patiënt een noodzakelijke extra motivatie zijn de tandarts of mondhygiënist te bezoeken.

## Influenzavaccinatie

In Nederlands onderzoek (een genest patiënt-controleonderzoek) 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. [184](#)

## 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 diabetesgerelateerde gedragingen' voor 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. [185](#)

Sleutelfactoren om met diabetes veilig auto te rijden zijn de bekwaamheid van bestuurders om te anticiperen en effectief te reageren op een (dreigende) hypoglykemie tijdens het autorijden en het informeren en instrueren van medepassagiers. [186](#) 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 de 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 oogheelkundige rapportage plaats te vinden.

Voor meer informatie, zie de multidisciplinaire richtlijnmodule Diabetes en Arbeid van de Nederlandse Vereniging voor Arbeiden Bedrijfsgeneeskunde (NVAB) ([http://www.nvab-online.nl/sites/default/files/bestanden-webpaginas/Richtlijnmodule\\_Diabetes\\_en\\_Arbeid.pdf](http://www.nvab-online.nl/sites/default/files/bestanden-webpaginas/Richtlijnmodule_Diabetes_en_Arbeid.pdf)).

---

## Detail nr. 21 Kwaliteit van leven

---

### 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. [187](#)

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 -0,020,01). [188](#)

### 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. [189](#) 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. [190](#)

### Comorbiditeit en kwaliteit van leven

Onderzoek onder 2086 Nederlandse type 2 diabetespatiënten (225 Nederlandse huisartsenpraktijken) met een redelijk goede cardiometabole controle ( $HbA_{1c} \leq 58$  mmol/mol, systolische bloeddruk  $\leq 145$  mmHg, totaal cholesterol  $\leq 5,2$  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. [90](#)

### 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. [191](#) 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. [192](#) Hetzelfde werd gevonden in het ADDITION-onderzoek 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 mmHg. 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. [193](#) 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. [194](#)

## Compliance

In een vragenlijstonderzoek 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. [195](#)

In hetzelfde onderzoek bleken patiënten sterk verschillende voorkeuren te hebben voor het volgen van een dieet of meer lichamelijke activiteit. Leeftijd speelde daarbij geen rol. [196](#)

---

## Detail nr. 22 Stoppen met roken

---

### Roken

Roken is de belangrijkste risicofactor voor hart- en vaatziekten. Methodes om te stoppen met roken staan beschreven in de multidisciplinaire richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning en de [NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken](#). [197](#) 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 risicomanagement](#)). 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 ( $\geq 20$  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). [198](#) 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. [199](#) [200](#) De multifactorieel gecorrigeerde hazardratio 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. [199](#)

## Detail nr. 23 Voldoende bewegen

### Combinatiebehandeling bij DM2

#### Samenvatting van bewijs

##### Uitgangsvraag

Is toevoeging van een beweeginterventie aan te bevelen bij patiënten met DM2 die tevens een energiebeperkt dieet volgen? Zie de PICO-tabel.

##### PICO

<b>Patiënten</b>	Patiënten met DM2
<b>Interventie</b>	Combinatie beweeginterventie met energiebeperkt dieet
<b>Vergelijking</b>	Energiebeperkt dieet
<b>Uitkomstmaten</b>	Cruciaal Sterfte Hart- en vaatziekten (HVZ) BMI en/of gewicht Kwaliteit van leven Belangrijk HbA <sub>1c</sub> Cholesterolparameters (LDL HDL, triglyceriden, totaal cholesterol) Bloeddruk Hypoglykemie Spiermassa Medicatiegebruik

#### Achtergrond

Bewegen heeft een positieve invloed op allerlei lichamelijke processen die tot een betere gezondheid leiden. Patiënten met DM2 die door een energiebeperkt dieet proberen af te vallen kunnen door meer te bewegen ook hun gezondheid verbeteren. De vraag is hoe effectief het is om een beweeginterventie toe te voegen aan zo'n dieet.

#### Methoden

Er zijn systematische literatuurzoekacties uitgevoerd in PubMed en Embase in september 2019 naar RCT's en SR's.

#### Resultaten



## Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde 2 RCT's op. [201](#) [202](#)

## Onderzoekskarakteristieken

In een driearmige RCT [201](#) werden 40 vrouwen (50-70 jaar) met DM2 en obesitas (BMI > 30) gerandomiseerd naar een dieet- (D), beweeg- (EX) of dieet+beweeginterventie (D+EX) voor 14 weken. In de EX-groep gingen vrouwen onder begeleiding 3 tot 4 keer per week 60 minuten wandelen. De D-groep kreeg het volgende dieet voorgeschreven: 40% vet, 40% koolhydraten en 20% eiwit, waarbij elk individu 2510 kJ/dag minder mocht eten dan het aantal kJ/dag waardoor ze normaliter op gewicht zouden blijven. Voor de analyse zijn alleen de D- (n = 11) en D+EX-groep (n = 11) meegenomen.

In een vierarmige RCT werden 83 personen (56,1±7,5 jaar, BMI 35,4±4,6) met DM2 met overgewicht/obesitas gerandomiseerd naar 1 van de 2 energiebeperkende diëten (6000 kJ/dag voor vrouwen en 7000 kJ/dag voor mannen) met of zonder begeleide weerstandstraining (RT). De deelnemers kregen een dieet met normale koolhydraatname (CON; 26% vet, 53% koolhydraten en 19% eiwit) of een dieet dat hoog was in eiwit (HP; 26% vet, 43% koolhydraten en 33% eiwit). Ze zagen eens per 2 weken een diëtist. Tijdens de RT werd er 3 keer per week 45 minuten krachttraining gedaan en de weerstand (aantal kg) werd iedere week verhoogd. De interventieperiode duurde 16 weken. Voor de analyse zijn alleen de vergelijkingen CON vs. CON-RT (n = 33) en HP vs. HP-RT (n = 26) meegenomen.

## Effectiviteit en bijwerkingen

De resultaten van de meta-analyse zijn samengevat in [GRADE-tabellen](#).

## Conclusies

- Een beweeginterventie als toevoeging op een dieetinterventie lijkt het gewicht, de BMI en de bloeddruk niet te verminderen. Cholesterolparameters lijken niet te verbeteren.
- We zijn onzeker over het effect van een beweeginterventie als toevoeging op een dieetinterventie op het HbA<sub>1c</sub>.
- Voor de uitkomsten sterfte, HVZ, hypoglykemie, kwaliteit van leven en spiermassa is geen onderzoek gevonden.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Voor- en nadelen

Er zijn in 2 kleine RCT's geen voordelen aangetoond om beweeginterventies aan dieetmaatregelen toe te voegen bij mensen met DM2. De gewichtsvermindering lijkt ogenschijnlijk weinig, maar deze is door de korte interventieduur toch indrukwekkend. Bovendien is er bewijs dat bij personen met prediabetes een beweeginterventie gecombineerd met een dieetinterventie het risico op het ontwikkelen van DM2 verlaagt. [28](#) [29](#) [205](#) Verder heeft bewegen een gunstige invloed op de (cardiovasculaire) conditie.

### Kwaliteit van bewijs



De kwaliteit van het bewijs is laag; de onderzoeksresultaten zijn vertekend door bias en er is een onnauwkeurige schatting van het effect vanwege het lage patiëntenaantal.

#### **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Het aanpassen van leefpatronen is lastig. Een deel van de patiënten zal ondersteuning op prijs stellen en er extra motivatie aan ontlenen.

#### **Kosten**

Het toevoegen van een beweeg- aan een dieetinterventie brengt extra kosten met zich mee. Vergoeding is soms mogelijk uit een lokaal programma.

#### **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid**

Als de patiënt gemotiveerd is om zowel zijn dieet als beweegpatroon aan te passen en extra bewegen lukt niet zonder hulp, dan kan bewegen onder begeleiding worden overwogen.

#### **Waarom deze aanbeveling?**

Het is nog te onzeker of het toepassen van beide interventies tot een positief effect leidt. Mocht de patiënt hier zelf gemotiveerd voor zijn, dan lijkt de kans van slagen groter.

#### **Aanbeveling**

Overweeg een combinatiebehandeling van een beweeg- en dieetinterventie als de patiënt gemotiveerd is en zijn gezondheid het toelaat.

## **Intensieve begeleiding bij DM2**

### **Samenvatting van bewijs**

#### **Uitgangsvraag**

Is het geven van intensieve begeleiding bij het aanbrengen van leefstijlverbeteringen aan te bevelen bij patiënten met DM type 2? Zie de PICO-tabel.

PICO

<b>Patiënten</b>	Patiënten met DM2
<b>Interventie</b>	Intensieve begeleiding bij het aanbrengen van leefstijlverbeteringen
<b>Vergelijking</b>	Minder begeleiding of geen begeleiding
<b>Uitkomstmaten</b>	Cruciaal Sterfte Hart- en vaatziekten (HVZ) Kwaliteit van leven Belangrijk BMI en/of gewicht HbA <sub>1c</sub> Cholesterolparameters (LDL HDL, triglyceriden, totaal cholesterol) Bloeddruk Hypoglykemie Spiermassa Medicatie

## Achtergrond

Voldoende bewegen [206](#) [207](#) en een verder gezond leefpatroon dragen bij aan behoud van gezondheid. Leefstijlverandering is voor veel mensen lastig te realiseren. Intensieve begeleiding zou kunnen helpen mensen te motiveren veranderingen vol te houden. De vraag is of intensieve begeleiding bij leefstijlverandering betere resultaten geeft dan weinig begeleiding of alleen een leefstijladvies.

## Methoden

Er zijn systematische literatuurzoekacties uitgevoerd in PubMed en Embase in september 2019 naar RCT's en SR's.

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde 3 RCT's op. [210](#) [211](#) [212](#)

### Onderzoekskarakteristieken

In de Look AHEAD RCT kregen 5145 volwassenen (18-70 jaar; gemiddeld 100 kg) met DM2 en overgewicht/obesitas (BMI > 27) een intensieve leefstijlinterventie (ILI) of standaardzorg en educatie (DSE). De ILI was de eerste 12 maanden zeer intensief; de eerste 6 maanden kregen de patiënten wekelijks een groeps- of individuele sessie en in de volgende 6 maanden per maand 2 groepssessies en 1 individuele sessie. In jaar 2 tot en met 4 was er 2 keer per maand contact en daarna 1 keer per maand (mediane interventieduur: 9,6 jaar). De interventie had als doel om 7-10% gewichtsverlies te realiseren en bestond uit de volgende elementen: een voorgeschreven dieet met aanvullende strategieën (als het niet lukte om af te vallen), een beweegprogramma, terugvalpreventie, leefstijladvies op maat, probleemoplossende therapie en (zelf)monitoring.

De DSE bestond uit 3 keer per jaar (4 jaar lang) een groepssessie waarin alleen informatie werd

gegeven over dieet en beweging en de groep als sociale ondersteuning diende. Na 4 jaar werd de frequentie verlaagd naar 1 keer per jaar.

In de RCT van Crasto [211](#) kregen 189 volwassenen (45-74 jaar; gemiddeld 94 kg) met DM2 en microalbuminurie gedurende 1,5 jaar gebruikelijke zorg of een intensieve multifactoriële interventie met in totaal 8-10 individuele educatieve sessies (onderwerpen: veranderen leefstijl, algemene informatie over DM2, gezond eten, lichamelijke activiteit en lichaamsbeweging, therapietrouw en zelftitratie; alles werd bijgehouden en er werden verschillende doelstellingen geformuleerd en geëvalueerd), 3 uur voorlichting over microalbuminurie en eventueel nog insulinenagementsessies.

In de RCT van Moncrieff kregen 111 volwassenen (18-70 jaar; gemiddeld 85 kg) met DM2 met overgewicht/obesitas ( $BMI \geq 27$ ) en depressieve symptomen (Beck Depression Inventory (BDI-2)-score tussen 11-35) gebruikelijke zorg of een leefstijlinterventie met 17 individuele en groepssessies (1,5 tot 2 uur per sessie; eerste maand wekelijks, daarna 2 maanden tweewekelijks en de laatste 9 maanden eenmaal per maand). De inhoud van de sessies ging over goede/slechte voeding, gewichtsverlies, omgaan met stress, omgaan met negatieve gedachten, sociale ondersteuning, probleemoplossing, leefstijlverandering, leren plannen en motivatiestrategieën.

#### **Effectiviteit en bijwerkingen**

De resultaten van de 3 interventies na 1-1,5 jaar zijn samengevat in [GRADE-tabellen](#). De resultaten van de Look AHEAD RCT na 1 jaar zijn daar ook in meegenomen, omdat de interventie tot dan toe het meest intensief was en ongeveer hetzelfde moment was waarop de andere 2 interventies de uitkomstenmetingen verrichtten. De resultaten van de Look AHEAD RCT zijn na 4, 8 en 9 jaar samengevat in de [GRADE-tabellen](#). Tot jaar 4 is de interventie in de Look AHEAD RCT [210](#) nog behoorlijk intensief (2 keer per maand contact), daarna werd het teruggebracht tot een lagere intensiteit van 1 keer per maand.

#### **Conclusies**

##### **Na behandeling (1-1,5 jaar)**

- Het is onduidelijk of intensieve begeleiding resulteert in meer of minder sterfte, HVZ of ernstige gevallen van hypoglykemie.
- Intensieve begeleiding resulteert waarschijnlijk in een vermindering van de  $HbA_{1c}$  en systolische bloeddruk.
- Intensieve begeleiding resulteert waarschijnlijk in een vermindering van de  $HbA_{1c}$ .
- Intensieve begeleiding lijkt de systolische bloeddruk te verminderen.
- De Look AHEAD-interventie resulteert waarschijnlijk in een toename van kwaliteit van leven en in een afname van gewicht en het triglyceridgehalte.
- De Look AHEAD-interventie resulteert waarschijnlijk in een toename van het LDL- en HDL-gehalte.
- De Crasto- en Moncrieff-interventie lijken het gewicht niet te verminderen.
- De Crasto-interventie lijkt het cholesterolgehalte (totaal en LDL) te verminderen, terwijl het triglyceridgehalte lijkt toe te nemen.

##### **Middellange termijn (4jaar)**

- De Look AHEAD-interventie resulteert waarschijnlijk in een gewichtsafname, vermindering van het triglyceridgehalte en verbetering van het HDL-gehalte.
- De Look AHEAD-interventie heeft waarschijnlijk nauwelijks effect op de HbA<sub>1c</sub>.
- De Look AHEAD-interventie lijkt nauwelijks effect te hebben op de het LDL en de systolische bloeddruk.

#### Lange termijn (8-9 jaar)

- De Look AHEAD-interventie heeft waarschijnlijk nauwelijks effect op gewichtsafname.
- We zijn onzeker over het effect van de Look AHEAD-interventie op sterfte en het lijkt geen effect te hebben op het verminderen van CVA en hartfalen.

### Van bewijs naar aanbeveling

#### Voor- en nadelen

Intensieve begeleiding bij het aanbrengen van verbeteringen in de leefstijl hebben voornamelijk effect op de korte termijn (zolang men de intensieve interventie krijgt). Op 2 van de 3 cruciale uitkomsten (sterfte en HVZ) zijn er geen effecten of ze zijn onzeker. Op de derde cruciale uitkomst is wel effect op de korte termijn (er is geen onderzoek op de (middel)lange termijn): de kwaliteit van leven neemt toe.


Buiten de scope van de geformuleerde PICO zijn er andere korte- en langetermijneffecten van intensieve leefstijlinterventies gebleken. Uit andere rapportages over de Look Ahead-studie blijkt dat er op de lange termijn een significant effect is op afname van buikomtrek, betere glykemische regulatie, minder medicatie (antihypertensiva, statines en insulinegebruik) [213](#) en minder last van neuropathie. [214](#) Op de korte termijn (na 1 jaar) werden nog een aantal positieve effecten gevonden. Deelnemers in de intensieve leefstijlgroep hadden significant minder last van apneuklachten, [215](#) depressieve symptomen, [216](#) klachten van erectiele dysfunctie [217](#) en vrouwen hadden minder incontinentieklachten. [218](#) Bovendien bewogen de deelnemers na een jaar intensieve leefstijlbegeleiding meer en hadden zij een betere cardiorespiratoire fitheid. [219](#)

In het kader van de Look Ahead-studie is er ook nog gezocht naar subgroepen van patiënten bij wie de interventie wel positieve effecten had op ernstige cardiovasculaire incidenten. [220](#) Deze subgroep (geen cardiovasculaire voorgeschiedenis, met een goede glykemische regulatie, geen insulinegebruik, hogere SES en afwezigheid van albuminurie) werd gevonden, maar de auteurs concluderen ook dat de interventie potentieel negatieve effecten kan hebben in andere subgroepen.

Ondanks het gebrek aan een stringente bewijsvoering, die voldoet aan alle eisen zoals gesteld binnen de GRADE-systematiek, blijft een gezond leefpatroon geassocieerd met minder kans op ziekte en een langere levensduur. [209](#) [221](#) Overigens kan er bij een tijdelijk (middenlang) effect van een interventie sprake zijn van een voor de patiënt positief effect, of dit nu lichamelijk of mentaal is. [222](#) [223](#)

#### Kwaliteit van bewijs

De 3 trials bevatten bias en 2 trials zijn daarnaast ook relatief klein, waardoor er op bepaalde uitkomsten onnauwkeurigheid ontstaat. De Look AHEAD-studie heeft veel deelnemers en heeft een lange follow-upduur. Zo ontstaat er een redelijk goed beeld van de effecten van de interventie.



Een laatste punt over de kwaliteit van het bewijs is dat de 3 interventies onderling verschillen wat betreft inhoud en intensiteit. Daardoor ontstaat er inconsistentie in sommige resultaten. Als er te veel heterogeniteit aanwezig was, zijn resultaten voor deze uitkomst per interventie gepresenteerd.

De aanvullende korte- en langetermijnresultaten dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd, omdat deze niet op betrouwbaarheid zijn beoordeeld. Verder zijn de resultaten van De Vries e.a. post-hoc verkregen en daarom onzeker. De effecten voor deze subgroep zouden eerst in een prospectieve RCT moeten worden onderzocht om een betrouwbare conclusie te kunnen trekken.

### **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Een gedeelte van de patiënten met DM2 vindt het lastig om een gezondere levensstijl aan te nemen. Motivatie voor zo'n intensieve vorm van begeleiding zal sterk per individuele patiënt verschillen.

### **Kosten**

De kosten voor intensieve leefstijlbegeleiding (in vergelijking met gebruikelijke zorg) zijn erg hoog. De kosten en baten zijn in de Look Ahead-studie berekend. In het eerste, intensiefste jaar waren de kosten \$ 2864,60 (SD = 513,3) vs. \$ 202,40 (SD = 76,6) en in de laatste minder intensieve 4 jaar was dit \$ 1119,80 (SD = 227,7) vs. \$ 102,90 (SD = 33,0) per jaar. [224](#) Daarentegen zijn de totale gezondheidszorgkosten (medicatie en zorg binnen en buiten het ziekenhuis) in de intensieve leefstijlgroep over 10 jaar gezien lager, met een verschil van \$ 5280 (95%-BI \$ 3385-\$7175). [225](#) Waarschijnlijk is intensieve leefstijlbegeleiding zoals uitgevoerd in de Look Ahead studie niet kosteneffectief. [226](#)

### **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid**

Intensieve leefstijlbegeleiding lijkt op de lange termijn niet te werken. Dit komt waarschijnlijk omdat de meeste interventies stoppen of minder intensief worden. Het doorzetten van zo'n intensieve vorm van begeleiding is erg duur en het is nog de vraag of een patiënt de intensiteit van de interventie vol kan houden. Daarentegen heeft een gedeelte van de patiënten wel baat bij de interventie, zeker op de korte en middellange termijn.

### **Waarom deze aanbeveling?**

We verwachten dat intensieve begeleiding bij het aanbrengen van leefstijlverbeteringen in het begin (en dit is ook de meest intensieve fase) effect heeft, maar dat op langer termijn de positieve effecten verdwijnen. De interventie is behoorlijk intensief en op cruciale uitkomsten heeft het geen effect aangetoond. Voor bepaalde subgroepen zullen er mogelijk wel langetermijneffecten zijn.

### **Aanbeveling**

Overweeg een langdurig programma voor intensieve begeleiding bij het aanbrengen van verbeteringen in de leefstijl bij patiënten met DM2, maar wees hierin wel terughoudend vanwege de teruglopende effecten en de hoge kosten.

# Beweeginterventie bij DM2

## Samenvatting van bewijs

### Uitgangsvraag

Is een beweeginterventie aan te bevelen bij patiënten met DM2? Zie de PICO-tabel.

### PICO

<b>Patiënten</b>	Patiënten met DM2
<b>Interventie</b>	Een gestructureerde en begeleide beweeginterventie (en gebruikelijke zorg)
<b>Vergelijking</b>	Geen interventie (en gebruikelijke zorg, waaronder beweegadvies)
<b>Uitkomstmaten</b>	Cruciaal Sterfte Hart- en vaatziekten (HVZ) Kwaliteit van leven Belangrijk BMI en/of gewicht HbA <sub>1c</sub> Cholesterolparameters (LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, totaal cholesterol) Bloeddruk Hypoglykemie Spiermassa Medicatiegebruik

### Achtergrond

De [Gezondheidsraad](#) doet een aantal algemene en minimale aanbevelingen om te bewegen en op die manier gezond te blijven. Het is voor sommige personen met DM2 lastig om deze aanbevelingen op te volgen. Juist van intensiever bewegen is bekend dat het een positieve invloed heeft op allerlei lichaamsprocessen die vervolgens tot een betere gezondheid leiden, zoals een verbeterde sensitiviteit voor insuline van het lichaam. [227](#) Ook draagt meer bewegen bij aan een gezond lichaamsgewicht en een kleinere kans op diabetes en vroegtijdig overlijden. [227](#) Adviezen om meer te bewegen leiden vaak niet tot daadwerkelijk meer bewegen. Ondersteuning om meer te bewegen leidt daarom mogelijk tot gunstige effecten bij patiënten met DM2. Ook de generieke Zorgmodule Bewegen van de Nederlandse Diabetes Federatie (NDF) [228](#) gaat hierop in, alleen is het onduidelijk of zij op systematische wijze de literatuur hebben verzameld en beoordeeld op betrouwbaarheid. Het is daarom de vraag of een patiënt met een beweeginterventie meer gezondheidswinst kan boeken dan als de patiënt alleen een advies zou krijgen om dit meer te doen.

### Methoden

Er zijn systematische literatuurzoekacties uitgevoerd in PubMed en Embase in november 2019

naar systematic reviews (SR's).

## Resultaten

### Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde 5 SR's [229](#) [230](#) [231](#) [232](#) [233](#) op.

### Onderzoekskarakteristieken

In een SR met meta-analyse met 30 RCT's werd het effect van beweeginterventies (aerobe training, weerstandstraining of een combinatie) op bloeddruk vergeleken met alleen advies om meer te bewegen bij 9540 gerandomiseerde patiënten met DM2 (range gemiddelde leeftijd 51-67). De gestructureerde oefentrainingen vonden gemiddeld in 3 sessies per week plaats (range 2-5) en duurden gemiddeld 20 weken (range 6-48).

In een SR met meta-analyse met 27 RCT's werd het effect van een interventie gericht op aerobe training vergeleken met geen interventie bij 1372 gerandomiseerde patiënten met DM2. De trainingen duurden 4-52 weken (gemiddeld 17,8 weken, mediaan 13 weken) en er vonden 2-5 (mediaan 3) wekelijkse oefensessies plaats. De sessieduur varieerde van 15 tot 75 minuten (mediaan 50), wat neerkomt op een gemiddelde wekelijkse trainingstijd van 40 tot 300 minuten (gemiddeld 157 minuten, mediaan 150 minuten).

In een SR met meta-analyse [233](#) met 42 RCT's werd het effect van begeleide beweeginterventies (aerobe training, weerstandstraining of een combinatie) op gewicht/BMI, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol vergeleken met geen interventie bij 2808 gerandomiseerde patiënten met DM2 (gemiddeld 56,7 jaar; 51% vrouw). De beweeginterventies duurden gemiddelde 22,5 weken (range 8-108).

In een SR met meta-analyse met 18 RCT's werd het effect van (begeleid) lopen op HbA<sub>1c</sub>, gewicht, bloeddruk, HDL-cholesterol en LDL-cholesterol vergeleken met geen interventie bij 866 gerandomiseerde patiënten met DM2 (vaak met overgewicht; range gemiddelde leeftijd 51-70,2). De interventieperiode duurde 8-36 weken. De sessieduur varieerde van 20 tot 120 minuten en de sessies vonden 3 tot 7 keer per week plaats.

In een SR zonder meta-analyse met 30 (non-)RCT's werd het effect van beweeginterventies (aerobe training, weerstandstraining, of een combinatie daarvan) op kwaliteit van leven onderzocht bij 2785 patiënten met DM2. De SR gaat ook in op het effect van yoga, maar dat is niet primair een vorm van bewegen en derhalve buiten beschouwing gelaten. Bij deze review werd geen meta-analyse verricht, omdat de heterogeniteit tussen de onderzoeken te groot was. De interventieperiode duurde 5-52 weken. De sessieduur varieerde van 10 tot 75 minuten en de sessies vonden 1 tot 7 keer per week plaats.

### Effectiviteit en bijwerkingen

De gevonden meta-analyses tonen de effecten van beweeginterventies in het algemeen, maar ook voor specifieke vormen van bewegen, zoals aerobe training, weerstandstraining, gecombineerde training en begeleid wandelen. De resultaten zijn samengevat in [GRADE-tabellen](#).



## Conclusies

### Beweeginterventies in het algemeen

- Een beweeginterventie zou het BMI/gewicht kunnen verminderen bij patiënten met DM2.
- Het is onzeker, maar een beweeginterventie lijkt HbA<sub>1c</sub> te verminderen bij patiënten met DM2.
- Het is onzeker wat het effect is van een beweeginterventie op bloeddruk en cholesterol.

### Aerobe training

- Aerobe training zou het BMI/gewicht kunnen verminderen en de bloeddruk kunnen verlagen bij patiënten met DM2.
- Aerobe training zou de kwaliteit van leven mogelijk verbeteren.
- Het is onzeker, maar een aerobe training lijkt HbA<sub>1c</sub> te verminderen bij patiënten met DM2.
- Aerobe training verhoogt het HDL-cholesterol wellicht niet. Aerobe training verlaagt mogelijk ook het LDL-cholesterol niet, maar deze uitkomst is onzeker.

### Weerstandtraining

- Weerstandtraining zou de bloeddruk enigszins kunnen verminderen bij patiënten met DM2.
- Weerstandtraining vermindert BMI/gewicht en HbA<sub>1c</sub> wellicht niet bij patiënten met DM2.
- Weerstandtraining verhoogt het HDL-cholesterol waarschijnlijk niet. Het is onzeker wat het effect op LDL-cholesterol en de kwaliteit van leven is.

### Gecombineerde training (aerobe en weerstand)

- Combinatietraining zou het BMI/gewicht enigszins kunnen verminderen bij patiënten met DM2.
- Het is onzeker, maar een combinatietraining lijkt HbA<sub>1c</sub> te verminderen voor patiënten met DM2.
- Combinatietraining vermindert de bloeddruk en verhoogt het HDL-cholesterol wellicht niet bij patiënten met DM2. Het is onzeker wat het effect op het LDL-cholesterol en de kwaliteit van leven is.

### (Begeleid) wandelen

- Het is onzeker, maar (begeleid) wandelen lijkt HbA<sub>1c</sub> te verminderen voor patiënten met DM2.
- (Begeleid) wandelen vermindert het BMI en LDL-cholesterol wellicht niet.
- Het is onzeker wat het effect is van (begeleid) wandelen op de bloeddruk.

### Niet gemeten uitkomsten

Voor beweeginterventies is het niet bekend of het een effect heeft op sterfte en HVZ.

## Van bewijs naar aanbeveling

### Voor- en nadelen

Voor beweeginterventies worden er op basis van de uitgevoerde zoekstrategie geen onderzoeken gevonden waarin klinisch significante nadelen optraden. Daartegenover staat wel een aantal voordelen van beweeginterventies, hoewel de interpretatie hiervan wordt bemoeilijkt doordat de kwaliteit van het bewijs vaak laag tot zeer laag is. Beweeginterventies in het algemeen lijken een

positief effect te hebben op BMI/gewicht en HbA<sub>1c</sub>. Helaas ontbreken er resultaten van 2 (HVZ en sterfte) van de 3 cruciale uitkomstmaten voor deze interventies.

Als er naar specifieke vormen van bewegen wordt gekeken, zou aerobe training als enige beweeginterventie een positief effect hebben op de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven. Ook zou aerobe training BMI/gewicht en HbA<sub>1c</sub> kunnen verlagen, net zoals een gecombineerde training. Weerstandstraining zou de bloeddruk kunnen verlagen, maar een positief effect op BMI/gewicht en HbA<sub>1c</sub> werd niet gevonden. (Begeleid) wandelen lijkt het minste effect te hebben en heeft mogelijk alleen een positief effect op HbA<sub>1c</sub>. Verder zijn voor alle beweeginterventies de uitkomsten te onzeker of hadden de beweeginterventies geen effect.

### **Literatuur over effecten van bewegen in de algemene bevolking en andere patiëntengroepen**

Er is veel onderzoek gedaan naar de relatie tussen al dan niet bewegen en de mate van bewegen (met daarin wisselend betrokken de intensiteit en duur per week, maar ook de invloed van tijdstip van starten in het leven en de chroniciteit (het volhouden van een gezond activiteitenpatroon)). [234](#)

Veel onderzoeken zijn observationeel en hebben vaak een lange follow-upduur, terwijl er maar weinig onderzoeken met een lange follow-uptermijn zijn gerandomiseerd. In zijn algemeenheid is een toenemende vrijetijdsbesteding aan bewegen geassocieerd met het later en minder vaak optreden van ziektes en met een positieve invloed op mortaliteit. [235](#) [236](#) [237](#) [238](#) [239](#)

Als grote gemene delers kunnen worden vastgesteld:

- Bewegen is altijd beter dan niet bewegen. [240](#) [223](#) [241](#) [242](#) [243](#) [244](#) [245](#) [246](#) [247](#)
- Meer bewegen is in de meeste gevallen beter dan minder bewegen. [232](#) [248](#) [249](#) [250](#)

Er zijn veel verschillende uitkomsten over de benodigde hoeveelheid inspanning op weekbasis. Centraal blijft, zeker bij de oudere mens: iets is beter dan niets, waarbij bijvoorbeeld de 10.000 stappen per dag zeker bij oudere vrouwen niet heilig blijken. [251](#) [252](#) Volhouden is bovendien essentieel. [253](#) [208](#)

### **Kwaliteit van bewijs**

Veel van het bewijs is van lage kwaliteit. Veel onderzoeken bevatten vertekende resultaten. De onderzochte beweeginterventies zijn zo verschillend in duur, intensiteit en opzet dat ze daardoor mogelijk heterogene resultaten opleveren. In een gedeelte van de verschillende meta-analyses hebben de auteurs dit onderzocht. Hoewel voor sommige uitkomsten een langere en intensievere duur van de interventie positievere resultaten gaf, kon dit voor veel uitkomsten niet worden aangetoond. Verder is bekend dat het lastig is om in onderzoek naar beweeginterventies een (voldoende) effect aan te tonen, omdat er weinig contrast is tussen de controle- en de interventiegroep. De mensen die niet willen bewegen doen immers niet mee aan dergelijke onderzoeken. Bovendien zijn de deelnemers in de controlegroep al gemotiveerd om te bewegen.

### **Waarden en voorkeuren van patiënten**

Veel patiënten met DM2 kampen met overgewicht en vinden het lastig zich te motiveren om meer te bewegen. Een patiënt heeft vaak wel de intentie actiever te willen zijn, maar heeft daarbij soms een steuntje in de rug nodig met behulp van een gestructureerd programma. Een



beweeginterventie helpt hier mogelijk bij.

#### **Kosten**

Een beweeginterventie kan kosten met zich meebrengen. Soms is vergoeding mogelijk uit een lokaal programma.

#### **Aanvaardbaarheid en haalbaarheid**

Als een patiënt graag meer wil bewegen maar het zelf lastig vindt de motivatie op te brengen of niet goed weet wat helpt, heeft de interventie waarschijnlijk meer kans van slagen.

Waarom deze aanbeveling?

We verwachten dat voor patiënten die geholpen willen worden om meer te bewegen de mogelijke, maar onzekere voordelen opwegen tegen eventuele nadelen. Verder is bewegen in het algemeen goed en zou men ondersteund moeten worden als na verkenning met de patiënt dit goed lijkt te passen. Verder zou aerobe training de voorkeur hebben omdat er indicaties zijn dat dit de kwaliteit van leven verbetert en helpt bij het afvallen.

#### **Aanbeveling**

We bevelen aan om de patiënt te motiveren om meer te bewegen; geef minimaal voorlichting over de voordelen van meer lichaamsbeweging.

Als de gezondheid van de patiënt het toelaat, overweeg dan een beweeginterventie in te zetten gericht op aerobe training en bespreek de eventuele voor- en nadelen. Mocht de patiënt gemotiveerd zijn om weerstandtraining of combinatie-training te gaan doen, dan kan ook hiervoor gekozen worden.

## Gewichtsdaling en diabetes mellitus type 2

Gewichtsdaling is de belangrijkste maatregel om type 2 diabetes te voorkomen. Een gewichtsdaling 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. [254](#)

## 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. [255](#)

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 twee derde 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 dieetadviezen. [256](#)

---

## Detail nr. 25 Gezonde voeding

---

### Gezonde voeding

Voor actuele inzichten in gezonde voeding, zie [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl) en [www.gr.nl](http://www.gr.nl).  
Samengevat: voldoende variatie, ruim en dagelijks gebruik van groente, fruit en volkoren graanproducten, regelmatig (vette) vis eten, 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 beperkt alcoholgebruik. [257](#) 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). [258](#) [259](#) [260](#)


### Voedingssupplementen

Het gebruik van verschillende voedingssupplementen is onderwerp geweest van meerdere systematische literatuuronderzoeken. Volgens een Cochrane-review (n = 23 onderzoeken) kunnen omega-3-meervoudig onverzadigde vetzuren bij type 2 diabetespatiënten triglyceriden verlagen, maar hebben ze een ongunstig effect op het LDL-cholesterol. [261](#) Een systematische review van zeer matige kwaliteit (geen analyse van kwaliteit en heterogeniteit) vond te weinig kwalitatief goede data voor betrouwbare conclusies. [262](#)

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%); hazardratio 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. [263](#)

Een systematische review (n = 9 onderzoeken) naar het effect van vitamine E-supplementen vond geen effecten van vitamine E in ongeselecteerde patiënten met type 2 diabetes. [264](#) Een Cochrane-review naar de effecten van zinksupplementatie bij type 2 diabetes vond slechts 1 onderzoek en geen effecten van zink. [265](#) 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 onderzoeken. [266](#) Chroom is een potentieel waardevol supplement als er sprake is van chroomdeficiëntie, maar chroomdeficiëntie is in Nederland uitermate zeldzaam. In een groot systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse vond men vergeleken met controles een effect op het HbA<sub>1c</sub> van -0,6% (-7 mmol/mol) (95%-BI -0,9--0,2 (-10--2 mmol/mol)) en een effect op nuchtere bloedglucose van -1,1 mmol/l (95%-BI -1,6--0,6) maar geen effecten op lipiden. Omdat de helft van de onderzoeken van lage kwaliteit was, er grote heterogeniteit bestond en onvoldoende zicht op de 'chroomstatus' van de deelnemers, moeten deze data met terughoudendheid geïnterpreteerd



worden. [267](#) In Nederlands onderzoek bij type 2 diabetespatiënten werd geen verschil gevonden tussen chroomsuppletie en placebo wat betreft verlaging van het HbA<sub>1c</sub>. [268](#) [269](#)

Tot slot vond een systematische review naar kaneel een gering effect op het nuchtere bloedglucose. De kwaliteit van deze systematische review was echter dermate laag dat de resultaten niet betrouwbaar zijn. [270](#)

---

## Detail nr. 26 Redenen om af te wijken van streefwaarden

---

### Streefwaarden HbA1c 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 behandelingsduur. [49](#)

Uit het UKPDS-postinterventieonderzoek blijkt dat patiënten die tijdens het UKPDS-onderzoek 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. [50](#)

### Kwetsbare ouderen

Onder 'kwetsbare ouderen' wordt verstaan ouderen van hoge tot zeer hoge leeftijd die vaak chronisch ziek zijn vanwege lichamelijke, psychische, communicatieve en/of sociale beperkingen. Er is vrijwel altijd sprake van multipele pathologie. Hierdoor zijn deze patiënten tijdelijk of blijvend niet in staat tot zelfstandig functioneren. In de richtlijn Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen zijn aanbevelingen opgenomen voor een eenduidige, onderbouwde zorg voor deze patiënten, die zowel thuis als in verzorgings- en verpleeghuizen kunnen wonen. [271](#) [272](#)

### Streefwaarden HbA1c

In het Action in diabetes and vascular disease (ADVANCE)-onderzoek 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 met een verhoogd cardiovasculair risico (reeds doorgemaakte hart- en vaatziekte of minimaal één 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. [273](#)

In het Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD)-onderzoek (n = 10.251; gemiddelde diabetesduur 10 jaar; gemiddelde leeftijd 62,2 jaar; baseline HbA<sub>1c</sub> 8,1% (65

mmol/mol)) 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 twee andere risicofactoren). Het onderzoek werd na 3,5 jaar afgebroken, omdat er een hogere sterfte in de intensieve behandelgroep 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). [274](#) Retrospectieve analyse van data uit het ACCORD-onderzoek liet zien dat ernstige hypoglykemie was geassocieerd met een verhoogd sterfterisico in beide armen van het onderzoek. Echter, onder de patiënten die ten minste één hypoglykemische episode hadden, was het sterfterisico lager in de intensieve behandelgroep dan in de controlegroep. Ernstige hypoglykemieën leken het verschil in sterfte tussen de twee onderzoeksgroepen niet te verklaren. [275](#)

In het Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)-onderzoek (n = 1791) werd een intensieve glucoseregulatie vergeleken met een minder intensieve behandeling (streefwaarde HbA<sub>1c</sub> -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 het onderzoek 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. [276](#)

Een groot retrospectief cohortonderzoek (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). [277](#)

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. [278](#)


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). [279](#)

Er is consensus dat een HbA<sub>1c</sub> > 8,5% (69 mmol/mol) vermeden moet worden. Boven deze waarde treden er klachten op, zoals polyurie, dehydratie, vermoeidheid, verhoogd infectierisico en cognitieve achteruitgang. [272](#) [280](#)

## Conclusie

De eerste tien jaar na diagnose is intensieve behandeling bewezen effectief. Bij langer bestaande diabetes is dit onzeker. Naarmate de diabetesduur langer is, is door progressief bètacelfalen de diabetes moeilijker te reguleren; bij korte diabetesduur is vaak nog gemakkelijk (zonder hypoglykemie) een scherpe instelling te bereiken. Daarnaast geldt dat hoe jonger de patiënt bij het stellen van de diagnose is, hoe hoger het life-time risico op complicaties is. Hoewel goede onderzoeken 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>.

## Individueel behandelplan

De opvattingen en wensen van de individuele patiënt en zijn eigen verantwoordelijkheid zijn van belang bij de vaststelling en het bereiken van de gewenste streefwaarden en doelen voor zowel gewicht, leefgewoonten, HbA<sub>1c</sub>, bloeddruk als lipiden. Het staat vast dat Nederlandse diabetespatiënten onderling aanzienlijk verschillen in hun wensen over het nemen van verantwoordelijkheid bij de bepaling van de individuele streefwaarden. <sup>195</sup> In het behandelplan worden op basis van het individuele risicoprofiel de streefwaarden vertaald in individuele zorgdoelen. Dit kan worden vastgelegd in een individueel behandelplan, zie <https://www.nhg.org/actueel/dossiers/dossier-individueel-zorgplan>.

---

## Detail nr. 27 Stap 1 Metformine

---

### 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 het LDL-cholesterol en het totale cholesterol.

Bij een eenmaal daagse dosering heeft inname voor het slapengaan meerwaarde in verband met een gunstig effect op de nachtelijke gluconeogenese en het nuchtere glucose. Het therapeutische voordeel van inname 's avonds moet worden afgewogen tegen het risico van verminderde therapietrouw als de patiënt, die vaak meerdere geneesmiddelen gebruikt, deze op verschillende tijdstippen moet innemen. Daarnaast is er bij inname tijdens de maaltijd een lagere kans op gastro-intestinale bijwerkingen. De apotheek adviseert daarom de medicatie in te nemen bij de maaltijd.

Een driemaal daagse inname van metformine heeft geen meerwaarde boven een tweemaal daagse dosering.

*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). [283](#)

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

Lactaatacidose: 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 patiëntenjaren gevonden en in de niet-metforminegroep (placebo of non-biguanide) 0,9 gevallen per 10.000 patiëntenjaren. [284](#)

In een systematische review van Bolen et al. werden 8 onderzoeken gevonden die een gering of geen verhoogd risico op melkzuuracidose lieten zien onder metforminegebruikers. [285](#) Deze bevinding is consistent met die in een andere review. [286](#)

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 onderzoeken (2 RCT's, 6 cohortonderzoeken, 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. [287](#)

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) voor metformine vergeleken met andere bloedglucoseverlagende medicatie. De omgekeerde associatie was significant voor pancreascarcinoom en hepatocellulair carcinoom en niet-significant voor colon-, mamma- en prostaatscarcinoom. [288](#) 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. [289](#) Voor patiënten die metformine gebruikten was de hazardratio 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 onderzoeken, 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 onderzoeken. [290](#)

*Contra-indicaties:* nier- of leverinsufficiëntie, hypoxie bij hart- en vaatziekten, slechte voedingstoestand, fors alcohol-gebruik, intraveneuze toediening van röntgencontrastvloeistof.

Ook een creatinineklaring van  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  is een contra-indicatie voor behandeling met metformine. Bij een klaring  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  moet men vooral bedacht zijn op complicaties tijdens intercurrente ziekten, dan wel op comedatie waarbij een verslechtering van de nierfunctie optreedt en melkzuuracidose mogelijk is. Metformine kan bij een klaring tussen 30 en  $50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  worden gestart in een dosering van 500 mg 2 dd. Dit kan in individuele gevallen geleidelijk verhoogd worden in overleg met de nefroloog. Bij risico op achteruitgang van de nierfunctie de dosering niet verder verhogen. Bij een klaring tussen 10 en  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  kan metformine in een dosering van 500 mg 1 dd worden voorgeschreven. Het middel moet bij een verminderde nierfunctie bij braken, diarree en/of dreigende dehydratie onmiddellijk worden gestaakt.

Dit advies van de KNMP wijkt af van het advies in de Summary of Product Characteristics (SmPC) van de European Medicine Agency (EMA); de EMA hanteert een eGFR van  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  als contra-indicatie voor metformine. De KNMP is van mening dat de kans op melkzuuracidose bij een eGFR  $10\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  dermate klein is bij een dosering van 500 mg/dag dat de voordelen van gebruik van metformine opwegen tegen dit kleine risico. Ook de *advisory board* van de ERBP (European Renal Best Practice) adviseert bij een eGFR  $15\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  metformine 500 mg per dag. [291](#)

*Effecten op morbiditeit en mortaliteit:* een Cochrane-review rapporteerde data van 5 onderzoeken over mortaliteit en morbiditeit. Er waren geen onderzoeken die metformine vergeleken met placebo. [283](#) 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 het onderzoek met metformine werden vergeleken met 951 patiënten met overgewicht behandeld in de intensieve arm van het onderzoek met een sulfonyleureumderivaat of insuline. Behandeling met metformine bleek voordeliger voor elke diabetesgerelateerde uitkomstmaat (RR 0,78; 95%-BI 0,65-0,94; NNT = 12; 95% BI 7-40) en voor sterfte door alle oorzaken (RR 0,73; 95%-BI 0,55-0,97; NNT = 19; 95%-BI 10-119). 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 sulfonylureumderivaat) hadden vergeleken met 411 patiënten in de controlearm een RR van 0,74 voor elke diabetesgerelateerde uitkomstmaat (95%-BI 0,60-0,90; NNT = 10; 95%-BI 6-28), 0,61 voor diabetesgerelateerde sterfte (95%-BI 0,40-0,94; NNT = 19; 95%-BI 10-124), 0,68 voor sterfte door alle oorzaken (95%-BI 0,49-0,93; NNT = 14; 95%-BI 8-64) en 0,64 voor myocardinfarct (95%-BI 0,45-0,92; NNT gedurende een periode van ongeveer 10 jaar = 16; 95%-BI 9-73). Bij het interpreteren van de resultaten van de UKPDS-34 moet rekening worden gehouden met methodologische beperkingen, zoals het ontbreken van blindering, de inclusie van alleen patiënten met overgewicht (> 120% van het ideale gewicht) en het lage aantal patiënten. Gepoolde data van de 4 andere onderzoeken 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). [292](#)

## Conclusie

Metformine verlaagt mogelijk de mortaliteit en het optreden van macrovasculaire en diabetesgerelateerde eindpunten. Daarnaast heeft het een gunstig bijwerkingenprofiel en is het veilig gebleken op de lange termijn.

## Kortwerkende versus langwerkende metformine

### Uitgangsvraag

Heeft langwerkende metformine (metformine XR) de voorkeur boven 'normale' metformine (metformine IR) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en maag-darmklachten ten tijde van gebruik van metformine IR?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

- Langwerkend metformine (metformine XR) lijkt voor wat betreft HbA<sub>1c</sub>-regulatie even effectief als 'normale' metformine (metformine IR) (kwaliteit van bewijs laag).
- Metformine XR lijkt even vaak gepaard te gaan met gastro-intestinale bijwerkingen als metformine IR (kwaliteit van bewijs laag).
- Metformine XR lijkt te resulteren in een stijging van triglyceriden in vergelijking tot metformine IR (kwaliteit van bewijs laag).

## Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs*: er is zeer weinig onderzoek verricht naar langwerkende metformine (metformine XR). De kwaliteit van het bewijs in het beschikbare onderzoek is laag tot zeer laag, de onderzoeken zijn grotendeels gefinancierd door de verschillende producenten van metformine XR en hebben een korte follow-upduur.
- *Balans tussen voor- en nadelen*: er lijken geen duidelijke verschillen te zijn tussen de twee producten. Het verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling ten gunste van metformine XR in de RCT van Schwartz is waarschijnlijk toe te schrijven aan het verschil in totale dagdosering van de metformine. Daarnaast tonen de onderzoeken vrij consistent een stijging van triglyceriden ten tijde van de behandeling met metformine XR. Het is niet duidelijk wat de pathofysiologie is achter deze stijging; ook is de klinische relevantie hiervan niet bekend, aangezien de invloed van de stijging van triglyceriden bij deze patiënten op de cardiovasculaire uitkomstmaten niet is onderzocht. Het gunstige effect ten aanzien van gastro-intestinale bijwerkingen dat toegeschreven wordt aan metformine XR, komt in deze onderzoeken niet duidelijk naar voren.
- *Beschikbare middelen*: naar verwachting wordt metformine XR binnenkort in Nederland geregistreerd. De kosten van metformine XR zijn niet bekend.
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: metformine XR is in Nederland (nog) niet geregistreerd. Een voordeel van metformine XR is dat het eenmaal daags gedoseerd wordt. Metformine IR moet tweemaal daags gedoseerd worden. Veel mensen zullen de voorkeur geven aan een eenmaal daagse dosering, wat ook de therapietrouw bevordert.

Op grond van deze overwegingen, vooral het gebrek aan onderzoek van voldoende kwaliteit, is er geen reden om metformine XR te verkiezen boven de 'normale' metformine. Metformine XR lijkt even vaak gepaard te gaan met gastro-intestinale bijwerkingen als 'normale' metformine.

## Aanbeveling

Langwerkende metformine wordt (vooralsnog) niet aanbevolen.

---

## Detail nr. 28 Stap 2 Sulfonylureumderivaten

---

### Sulfonylureumderivaten

#### Sulfonylureumderivaten

*Eigenschappen:* sulfonylureumderivaten bevorderen de afgifte van insuline uit de bètacellen, waardoor de glucosewaarde daalt en de glucosetoxiciteit vermindert. Sulfonylureumderivaten stimuleren insulinesecretie door ATP-sensitieve kaliumkanalen op de bètacel te inhiberen. Deze kanalen zijn echter ook in myocardweefsel en glad spierweefsel in de bloedvaten aanwezig. Inhibitie van deze kanalen kan leiden tot ongunstige cardiovasculaire effecten. Gliclazide onderscheidt zich van de andere sulfonylureumderivaten doordat het een selectieve werking heeft op de kaliumkanalen van de bètacellen in de alveesklier, en dus niet op de kanalen in myocardweefsel en glad spierweefsel. [293](#) [294](#)

*Effectiviteit:* een meta-analyse (11 onderzoeken) vergeleek sulfonylureumderivaten met placebo en/of dieet. De weighted mean difference (WMD) van HbA<sub>1c</sub> was 1,52% (17 mmol/mol) (95%- BI 1,28-1,75% (14-19 mmol/mol)) in het voordeel van sulfonylureumderivaten. [285](#) Slechts 3 onderzoeken hadden een follow-up van minimaal 24 weken. Het langste onderzoek 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 sulfonylureumderivaten ten opzichte van metformine van 2 kg (follow-up 10 jaar). In een subgroepanalyse 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). [283](#) Hypoglykemieën: ernstige hypoglykemieën komen zeer weinig voor in de eerstelijns populatie. Schopman et al. noemen een percentage van 0,8% (95%- BI 0,5-1,3%) ernstige hypoglykemieën en 10,1% (95%-BI 7,3-13,8%) bevestigde hypoglykemieën met een bloedglucosewaarde ≤ 3,1 mmol/l voor alle sulfonylureumderivaten; [295](#) Van Dalem et al. noemen een incidentie van hypoglykemie (niet nader omschreven) van 13,5/1000 persoonsjaren (95%-BI 12,3-14,8) voor alle sulfonylureumderivaten. [296](#)

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%. [297](#) 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%. [298](#) 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 sulfonylureumderivaten (RR 1,83; 95%-BI 1,35-2,49). [299](#)

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 glimepiride 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). [300](#) Hypoglykemieën blijken vooral voor te komen bij oudere patiënten, verminderde nier- of leverfunctie, ongewone lichamelijke belasting en verminderde of onregelmatige voedselinname.

*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. [285](#) 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). [50](#) Voordelen van de aanvankelijke intensieve behandeling bleven kennelijk bestaan ondanks het verdwijnen van het verschil in HbA<sub>1c</sub> tussen de intensieve en conventionele therapiegroep, het zogenaamde *legacy effect*. Methodologische beperkingen van de UKPDS zijn onder andere het ontbreken van blindering.

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). [301](#)

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 (glimepiride 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 Italiaans onderzoek rapporteerden overeenkomstige bevindingen. [302](#) [303](#)

## Conclusie

Sulfonyleureumderivaten verminderen mogelijk het optreden van microvasculaire complicaties. Deze middelen hebben een gunstig bijwerkingenprofiel en zijn veilig gebleken op de lange termijn.

## DPP-4-remmers, plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een DPP-4-remmer?

*Vergelijking: metformine + DPP-4-remmer versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn in effectiviteit (cardiovasculaire sterfte en morbiditeit, HbA<sub>1c</sub>-daling) tussen metformine en een DPP-4-remmer enerzijds en metformine en een sulfonylureumderivaat anderzijds (kwaliteit van bewijs laag).
- De combinatie metformine en een DPP-4-remmer resulteert waarschijnlijk in een klein gunstig, maar niet klinisch relevant verschil op gewichtstoename in vergelijking tot de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs laag/hoog, afhankelijk van follow-upperiode).
- De combinatie metformine en een DPP-4-remmer resulteert in een grote vermindering van de kans op hypoglykemie in vergelijking tot de combinatie metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is niet onderzocht hoe DPP-4-remmers zich verhouden ten opzichte van sulfonylureumderivaten (beide in combinatie met metformine) op de uitkomstmaten microvasculaire morbiditeit, ziekenhuisopnames en kwaliteit van leven.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het bewijs is laag tot hoog. Criteria voor verschillende uitkomstmaten, zoals hypoglykemie, zijn niet of slecht gedefinieerd.



- *Balans tussen voor- en nadelen:* over het algemeen lijken DPP-4-remmers qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als sulfonylureumderivaten, maar is de kans op hypoglykemie lager. De sulfonylureumderivaten waarmee vergeleken werd waren glipizide en glimepiride. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonylureumderivaten, onder andere ten aanzien van hypoglykemie, heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie details Sulfonylureumderivaten en [Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten](#)). Het is niet bekend hoe DPP-4-remmers zich verhouden tot gliclazide. Directe vergelijkingen met sulfonylureumderivaten voor wat betreft de cardiovasculaire uitkomstmaten ontbreken. Veiligheidsonderzoeken tonen dat sitagliptine, saxagliptine en alogliptine ten opzichte van placebo op de middellange termijn (mediane follow-upduur maximaal 3,3 jaar) veilig zijn ten aanzien van de sterfte. Er zijn echter aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (bij gebruik van saxagliptine) en op pancreatitis bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of risicofactoren hiervoor (de populatie waarin dit onderzocht is) verhoogd is (zie detail *Veiligheid van DPP-4-remmers* bij [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#)).

DPP-4-remmers zijn sinds 2007 op de markt. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om een bijwerking als pancreascarcinoom goed te onderzoeken, als gevolg van een latentietijd van jaren. De dosering van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine moet bij een eGFR tussen 30 en 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niet nodig. [281](#)

Sulfonylureumderivaten zijn sinds 1956 op de markt en worden sindsdien op grote schaal voorgeschreven. De langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Daarnaast verminderen deze middelen mogelijk de kans op microvasculaire complicaties.
- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van sulfonylureumderivaten zijn veel lager dan die van DPP-4-remmers (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg) € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg) € 2,63; sitagliptine 100 mg, 30 stuks (1 dd 100 mg) € 41,23). Vergoeding van DPP-4-remmers is aan bepaalde voorwaarden verbonden. De middelen worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruiken en dit middel gebruiken als monotherapie of als een tweevoudige of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat (bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-4-2018).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* zowel DPP-4-remmers als sulfonylureumderivaten kunnen eenmaal daags gedoseerd worden.

Op grond van vooral de langetermijnveiligheid en de veel lagere kosten van sulfonylureumderivaten hebben deze de voorkeur boven DPP-4-remmers indien met leefstijladvisering en metformine monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA<sub>1c</sub>, onvoldoende is.

### Aanbeveling

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven DPP-4-remmers als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladvisering en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

## GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een GLP-1-receptoragonist?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + GLP-1-receptoragonist versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaten sterfte aan alle oorzaken en sterfte aan cardiovasculaire oorzaken (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er is waarschijnlijk geen klinisch relevant verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling tussen GLP-1-receptoragonisten en sulfonylureumderivaten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten lijken tot een geringe afname van het gewicht te leiden, terwijl gebruik van een sulfonylureumderivaat gepaard lijkt te gaan met een geringe gewichtstoename (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten leiden waarschijnlijk tot een reductie in lichte/matige hypoglykemieën in vergelijking tot de sulfonylureumderivaten, glimepiride en glibenclamide (kwaliteit van bewijs redelijk). Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaat ernstige hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- GLP-1-receptoragonisten lijken tot een toename van gastro-intestinale bijwerkingen te leiden in vergelijking tot een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs laag).
- Over macrovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit, kwaliteit van leven en ziekenhuisopnames was geen onderzoek beschikbaar.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het bewijs is redelijk tot zeer laag. Criteria voor verschillende uitkomstmaten, zoals hypoglykemie, zijn vaak slecht gedefinieerd.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* over het algemeen lijken GLP-1-receptoragonisten qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als sulfonylureumderivaten. Lichte of matige hypoglykemie komt minder frequent voor bij gebruik van een GLP-1-receptoragonist dan bij een sulfonylureumderivaat. Ernstige hypoglykemie kwam in beide behandelgroepen slechts sporadisch voor. De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glimepiride en glibenclamide (in één cohortonderzoek werden verschillende sulfonylureumderivaten, waaronder gliclazide, onderzocht). [282](#) Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonylureumderivaten ten aanzien van hypoglykemie heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie detail *Sulfonylureumderivaten* hierboven en [Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten](#)). Het is niet bekend hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot gliclazide.

Een voordeel van GLP-1-receptoragonisten ten opzichte van sulfonylureumderivaten is dat ze gepaard gaan met een geringe gewichtsafname, terwijl sulfonylureumderivaten gepaard gaan met gewichtstoename.

GLP-1-receptoragonisten zijn sinds 2006 op de markt. Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van GLP-1-receptoragonisten toont een verhoogd risico op gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree). Deze treden vooral in de eerste weken tot maanden van de behandeling op en zijn vaak van voorbijgaande aard. Een klein deel van de patiënten stopt in verband met deze bijwerkingen met de behandeling. Ook huidreacties bij de injectieplaats kunnen zo invaliderend zijn dat patiënten de behandeling staken. In het beschikbare onderzoek zijn er aanwijzingen gevonden voor een mogelijke toename van galstenen en andere galwegpathologie. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor ernstige bijwerkingen op de lange termijn. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is echter te kort om bijwerkingen als maligniteit goed te onderzoeken. Het is op dit moment onvoldoende duidelijk of gebruik van GLP-1-receptoragonisten gepaard gaat met een verhoogd risico op retinopathie, schildklieren pancreascarcinoom (zie [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#)).

Er zijn slechts weinig directe vergelijkingen met sulfonylureumderivaten voor wat betreft de sterfte, cardiovasculaire en microvasculaire uitkomstmaten. Drie cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken (ELIXA, LEADER en EXSCEL) tonen dat GLP-1-receptoragonisten op de middellange termijn (observatieperiode max. 3,8 jaar) ten opzichte van placebo de sterfte en macrovasculaire morbiditeit niet verhogen. In één onderzoek wordt een gunstig effect gezien van liraglutide ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire sterfte bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. Alvorens conclusies te trekken over een mogelijk gunstig effect op de cardiovasculaire sterfte, is het wenselijk om de resultaten eerst te bevestigen in verder onderzoek (zie detail *Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers bij DPP4-remmers (alleen op indicatie)*). Liraglutide en dulaglutide kunnen in ongewijzigde dosering gebruikt worden bij een eGFR >10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Exenatide en lixisenatide zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. [281](#)

Sulfonylureumderivaten zijn sinds 1956 op de markt en worden sindsdien op grote schaal voorgeschreven; de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Daarnaast verminderen deze middelen mogelijk de kans op microvasculaire complicaties.

- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van sulfonylureumderivaten zijn veel lager dan die van GLP-1-receptoragonisten (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg) € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg) € 2,63; liraglutide 6 mg/ml, spuit 3 ml; bij gebruik 1,2 mg/dag: € 101,97; 1,8 mg/dag: € 152,96; exenatide 2 mg/week, 4 stuks € 104,84).  
GLP-1-receptoragonisten worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruiken. Ook komen patiënten met een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> die metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat) en minstens drie maanden eenmaal daags (basaal) insuline (optimaal getitreerd) gebruiken in aanmerking voor vergoeding (<http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 21-8-2018).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* een nadeel van GLP-1-receptoragonisten ten opzichte van sulfonylureumderivaten is de subcutane toedieningsvorm; het middel kan dagelijks (liraglutide, exenatide, lixisenatide) of wekelijks (exenatide, dulaglutide) worden toegediend. De mogelijkheid van een wekelijkse toedieningsfrequentie kan voor sommige patiënten een voordeel zijn.

Op grond van vooral de langetermijnveiligheid, de orale toedieningsvorm en de veel lagere kosten, is de werkgroep van mening dat sulfonylureumderivaten de voorkeur genieten boven GLP-1-receptoragonisten indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA<sub>1c</sub>, onvoldoende is.

### Aanbeveling

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven GLP-1-receptoragonisten als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

## SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of een SGLT-2-remmer?

*Vergelijking: metformine + SGLT-2-remmer versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:



- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten wat betreft sterfte en micro- en macrovasculaire uitkomsten (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er lijkt geen klinisch relevant verschil te zijn in HbA<sub>1c</sub>-reductie tussen SGLT-2-remmers en sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- SGLT-2 remmers leiden waarschijnlijk tot een klinisch relevante afname van het lichaamsgewicht, terwijl sul-fonyleureumderivaten tot gewichtstoename leiden (kwaliteit van bewijs redelijk).
- SGLT-2-remmers resulteren waarschijnlijk in een grote vermindering van de kans op lichte of matige hypoglykemie ten opzichte van de sulfonyleureumderivaten glipizide en glimepiride en mogelijk in een vermindering van de kans op ernstige hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot sulfonyleureumderivaten wat betreft urineweginfecties (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- SGLT-2-remmers lijken het risico op genitale infecties te vergroten (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Er lijkt geen verschil te zijn in het optreden van gebeurtenissen die gerelateerd zijn aan volumedepletie tussen SGLT-2-remmers en sulfonyleureumderivaten (kwaliteit van bewijs laag).
- Het effect van SGLT-2-remmers ten opzichte van sulfonyleureumderivaten wat betreft kwaliteit van leven is onzeker (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### **Van bewijs naar aanbeveling**

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het onderzoek naar SGLT-2-remmers is redelijk tot zeer laag. Criteria voor verschillende uitkomstmaten zijn niet of slecht gedefinieerd.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* over het algemeen lijken SGLT-2-remmers qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als sulfonylureumderivaten, maar is de kans op hypoglykemie lager. De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glipizide en gimepiride. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonylureumderivaten ten aanzien van hypoglykemie heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie detail *Sulfonylureumderivaten* en [Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten](#)). Het is niet bekend hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot gliclazide. Een voordeel van SGLT-2-remmers ten opzichte van sulfonylureumderivaten is dat ze gepaard gaan met gewichtsafname, terwijl sulfonylureumderivaten gepaard gaan met gewichtstoename. Directe vergelijkingen met sulfonylureumderivaten voor wat betreft de cardiovasculaire uitkomstmaten ontbreken. Eén cardiovasculair veiligheidsonderzoek (EMPA-REG OUTCOME) toont dat empagliflozine op de middellange termijn (observatieperiode drie jaar) ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van empagliflozine ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire sterfte. Een ander cardiovasculair veiligheidsonderzoek (CANVAS/CANVAS-R) toont dat canagliflozine op de middellange termijn ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren daarvoor. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van canagliflozine ten opzichte van placebo op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. Bij uitsplitsen van deze uitkomstmaat was geen van de effecten significant. De kans op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen was significant verlaagd ten gunste van canagliflozine. Alvorens hier conclusies aan te verbinden is het wenselijk om de resultaten eerst te bevestigen in verder onderzoek, bij voorkeur door middel van directe ('head-to-head')-vergelijkingen (zie detail *Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers* bij [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#)). Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van SGLT-2-remmers toont een verhoogd risico op genitale infecties en een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen (bij canagliflozine). Daarnaast is er mogelijk een verhoogd risico op urineweginfecties en volumedepletie en (euglykemische) ketoacidose (zie [SGLT2-remmers](#)). Canagliflozine is in 2013 geregistreerd en empagliflozine en dapagliflozine in 2014; de gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om bijwerkingen als beroerte en maligniteit goed te onderzoeken. De veiligheid op lange termijn is dan ook niet bekend. SGLT-2-remmers zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in verband met een verminderde werkzaamheid en een vergrote kans op bijwerkingen. Sulfonylureumderivaten zijn sinds 1956 op de markt en worden sindsdien op grote schaal voorgeschreven; de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Daarnaast verminderen deze middelen mogelijk de kans op microvasculaire complicaties.

- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van behandeling met sulfonylureumderivaten zijn veel lager dan die van behandeling met SGLT-2-remmers (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg) € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg) € 2,63; empagliflozine 10 mg 30 stuks (1 dd 10 mg) € 47,47; 25 mg 30 stuks (1 dd 25 mg) € 50,31).  
Vergoeding van SGLT-2-remmers is aan bepaalde voorwaarden verbonden. SGLT-2-remmers worden uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruiken en dit middel gebruiken als een tweevoudige combinatie met metformine of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat (bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-04-2018).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* geen bijzonderheden

Ondanks voordelen ten aanzien van de kans op het optreden van hypoglykemie en het gunstige effect op het gewicht ten opzichte van sulfonylureumderivaten is er momenteel onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT-2-remmers op de lange termijn. Er zijn onvoldoende resultaten bekend van langetermijnonderzoek en de middelen zijn korter dan vijf jaar op de markt. Voorsnog hebben sulfonylureumderivaten dan ook de voorkeur boven SGLT-2-remmers, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie de glykemische instelling vastgesteld met het HbA<sub>1c</sub> onvoldoende is.

### **Aanbeveling**

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven SGLT-2-remmers als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

---

## Detail nr. 29 Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten

---

### Sulfonylureumderivaten onderling vergeleken

#### Uitgangsvraag

Heeft gliclazide (al dan niet toegevoegd aan metformine) de voorkeur boven een ander sulfonylureumderivaat (tolbutamide, glimepiride, glibenclamide) bij patiënten met diabetes mellitus type 2? Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

- Gliclazide kan mogelijk tot een lagere sterfte (zowel aan alle oorzaken als aan cardiovasculaire oorzaken) leiden in vergelijking tot glibenclamide, glimepiride en tolbutamide (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er verschillen zijn in optreden van acuut coronair syndroom tussen de verschillende sulfonylureumderivaten (gliclazide, glibenclamide, glimepiride of tolbutamide) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Er zijn waarschijnlijk geen klinisch relevante verschillen in verandering van het HbA<sub>1c</sub> tussen gliclazide en glibenclamide of glimepiride (kwaliteit van bewijs redelijk). De vergelijking met tolbutamide is niet onderzocht.
- Gliclazide zou kunnen leiden tot minder hypoglykemieën dan glimepiride of glibenclamide (kwaliteit van bewijs laag tot redelijk). De vergelijking met tolbutamide is niet onderzocht.
- De uitkomstmaten microvasculaire morbiditeit, gewicht, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en bijwerkingen (anders dan hypoglykemieën) zijn niet onderzocht.

#### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs*: de kwaliteit van bewijs voor het onderzoek waarin sulfonylureumderivaten onderling worden vergeleken varieert van zeer laag tot redelijk. De meeste RCT's zijn niet opgezet om de door de werkgroep vastgestelde cruciale uitkomstmaten te onderzoeken.
- *Balans tussen voor- en nadelen*: op basis van observationeel onderzoek lijkt er op de uitkomstmaat sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair) een voordeel te zijn voor gliclazide ten opzichte van glibenclamide, glimepiride en tolbutamide. Er zijn geen redenen om te veronderstellen dat er een verschil tussen de middelen is in effectiviteit wat betreft het verlagen van het HbA<sub>1c</sub>.
- Hypoglykemieën zijn slecht of niet gedefinieerd in het beschikbare onderzoek, waardoor een uitspraak hierover onbetrouwbaar is. Op basis van het beschikbare onderzoek lijkt er een voordeel te zijn voor gliclazide ten opzichte van glibenclamide en glimepiride. Het voorkomen van hypoglykemieën bij tolbutamide is niet onderzocht. Glibenclamide wordt in de NHG-Standaard uit 2006 al afgeraden in verband met de relatief grote kans op ernstige hypoglykemieën. Overigens komen ernstige hypoglykemieën zeer weinig voor in de eerstelijns populatie, zie [Stap 2 Sulfonylureumderivaten](#).



- De dosering van gliclazide en tolbutamide hoeft bij een eGFR  $\geq 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niet te worden aangepast. Voor glimepiride wordt geadviseerd bij een eGFR 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> met 50% van de standaarddosering te starten, waarna de dosis geleidelijk opgehoogd kan worden tot de standaardonderhoudsdosering. [281](#)
- *Beschikbare middelen:* qua kosten zijn er geen relevante verschillen tussen de verschillende sulfonylureumderivaten.
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* gliclazide kan in geval van het 30 of 60 mg (mga) preparaat eenmaal daags gedoseerd worden (max. 120 mg), of, in geval van het 80 mg (mga) preparaat een- tot driemaal daags (max. 240 mg) (zie onderstaand detail Verschillende formuleringen gliclazide). Tolbutamide wordt een- tot tweemaal daags gedoseerd (max. 2 g) en glimepiride eenmaal daags (max. 6 mg).

Op grond van deze overwegingen, vooral het mogelijke voordeel van gliclazide op (cardiovasculaire) sterfte en hypoglykemieën, bestaat er een voorkeur voor gliclazide (eerste keus) boven tolbutamide (tweede keus) en glimepiride (derde keus). Glibenclamide wordt ontraden in verband met het verhoogde risico op (ernstige) hypoglykemie.

Bij patiënten die reeds glimepiride of tolbutamide gebruiken en een goede glykemische regulering hebben wordt dit sulfonylureumderivaat gecontinueerd.

Vervang bij achteruitgang van de nierfunctie (eGFR  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en/ of hypoglykemie de glimepiride door gliclazide. Wees hier met name bij ouderen (vanaf circa 70 jaar) alert op.

### Aanbeveling

Indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie de glykemische instelling, vastgesteld met het HbA<sub>1c</sub>, onvoldoende is, wordt aanbevolen te starten met een sulfonylureumderivaat. Gliclazide heeft de voorkeur boven de andere sulfonylureumderivaten. Glibenclamide wordt ontraden.

## Verschillende formuleringen gliclazide

Gliclazide is beschikbaar in twee verschillende formuleringen: als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 30 en 60 mg (langwerkend) en als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 80 mg (middellangwerkend). Dit zijn twee verschillende tabletpreparaten met verschillende farmacokinetische eigenschappen. De werkzame stof komt via een verschillend afgifteprofiel vrij: de tabletten van 30 mg en 60 mg bevatten een hydrofiële matrixstructuur, die ervoor zorgt dat de werkzame stof langduriger wordt afgegeven dan bij de tablet van 80 mg. Daarnaast geeft de tablet van 80 mg slechts een deel van de werkzame stof af. De tablet van 80 mg bevat dan ook, om hetzelfde effect te bereiken, meer werkzame stof dan de tabletten van 30 en 60 mg.

Globaal komt de werkzaamheid van 1 tablet 80 mg (mga) overeen met 1 tablet van 30 mg (mga). De middelen zijn echter niet onderling uitwisselbaar: het is dan ook onjuist om bij patiënten die onvoldoende effect ervaren van 1 dd gliclazide, 30 mg mga om te zetten naar 1 dd gliclazide 80 mg mga. Geef in geval van dosisverhoging meerdere tabletten van 30 mg of 60 mg eenmaal per dag bij het ontbijt (max. eenmaal daags 4 tabletten van 30 mg of 2 tabletten van 60 mg). Geef de tabletten van 80 mg verspreid over de dag (max. driemaal daags 1 tablet van 80 mg). Switch bij voorkeur niet tussen de preparaten nadat de patiënt is ingesteld op een van de twee preparaten.



Er zijn waarschijnlijk geen verschillen op het gebied van effectiviteit (HbA- daling) en veiligheid (optreden van hypoglykemie). [304 305](#) Ook de kosten van de twee producten zijn vergelijkbaar (30 mg, 30 stuks € 1,26; 80 mg, 30 stuks € 1,14 (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 13-3-2017)).

Op grond van het gebruiksgemak van een eenmaal daagse dosering zal de formulering 30 mg/60 mg (mga) voor de meeste patiënten de voorkeur hebben. Het wordt aanbevolen om de patiënt uit te leggen dat de tabletten van 30 en 60 mg, wanneer het in eenzelfde dosering wordt voorgeschreven, veel sterker werken dan de tabletten van 80 mg en dat deze tabletten niet onderling uitwisselbaar zijn.

### **Conclusie**

Gliclazide is beschikbaar in twee verschillende formuleringen: als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 30 en 60 mg (langwerkend) en als tablet met gereguleerde afgifte (mga) van 80 mg (middellangwerkend). Dit zijn twee verschillende tabletpreparaten met verschillende farmacokinetische eigenschappen. Wissel daarom niet tussen de preparaten en combineer ze niet. Leg dit ook aan de patiënt uit.

---

## Detail nr. 30 (Middel)langwerkende insuline

---

### Proportie type 2 diabetespatiënten ingesteld op insuline

Als gevolg van progressieve bètaceldisfunctie is insulinetherapie dikwijls noodzakelijk. In het ZODIAC-onderzoek werd gevonden dat in 2008 23,8% van de type 2 diabetespatiënten alleen dieet, 63,4% alleen orale bloedglucoseverlagende middelen en 12,8% insuline gebruikten. In 1998 waren dat respectievelijk 16,6, 67,9 en 15,5% van de diabetespatiënten (p voor trend < 0,0001). [309](#)

In 2013 gebruikte 20,5% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 geen medicatie, 64% uitsluitend orale bloedglucoseverlagende medicatie, 12,5% orale medicatie in combinatie met insuline en 3% uitsluitend insuline. Deze cijfers zijn afkomstig van 92 zorggroepen uit Nederland. [310](#)

### Veiligheid van insuline

#### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van insuline tot meer sterfte (totaal en cardiovasculair), cardiovasculaire aandoeningen en kanker dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

Het is onzeker of insuline leidt tot een toename in sterfte, cardiovasculaire aandoeningen en kanker in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

---

## Detail nr. 31 Aandachtspunten bij behandeling met (middel)langwerkende insuline

---

### Insuline toevoegen aan orale bloedglucoseverlagende middelen

Verschillende insulineschema's zijn mogelijk. Over het algemeen wordt geadviseerd om metformine te continueren bij start van de insulinebehandeling. Ook wordt bij voorkeur het sulfonylureumderivaat gecontinueerd bij eenmaal daagse toediening van (middel)langwerkende insuline (zie detail *Continueren sulfonylureumderivaat bij start met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline* hieronder).

In een systematische review van twintig RCT's (n = 1811, gemiddelde leeftijd 60 jaar, gemiddeld 9 jaar diabetes, gemiddelde follow-upduur 10 maanden) werd insuline in combinatie met orale bloedglucoseverlagende middelen vergeleken met insulinemonotherapie bij type 2 diabetespatiënten die 'faalden' op alleen orale medicatie. [311](#) Van dertien RCT's kon een meta-analyse worden uitgevoerd. De combinatie van orale medicatie overdag en één injectie NPH-insuline voor de nacht gaf ten opzichte van insulinemonotherapie een vergelijkbare HbA<sub>1c</sub>-daling. 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 drie RCT's. De combinatietherapie leidde uitsluitend tot minder gewichtstoename als metformine als enige orale 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. [312](#) Het voorschrijven van tweemaal daags mixinsuline leidt tot een betere glykemische controle dan eenmaal daags basaal insuline (verschil in HbA<sub>1c</sub> 0,26 tot 0,6% (3 tot 7 mmol/mol)), maar veroorzaakt vaker hypoglykemieën. Mixanalogen geven dezelfde glykemische controle, maar lagere postprandiale glucosewaarden (verschil in postprandiale glucose 0,7 tot 1,7 mmol/l), in vergelijking met humane mixinsulines.

In een systematische review (26 RCT's, n = 2286) werd geen significant verschil gevonden tussen metformine gecombineerd met insuline en insuline alleen met betrekking tot sterfte door alle oorzaken (RR 1,30; 95%-BI 0,57 tot 2,99) of cardiovasculaire sterfte (RR 1,70; 95%-BI 0,35 tot 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 tot 6,86). In een 'random effects'-model resulteerde metformine gecombineerd met insuline in een lager HbA<sub>1c</sub>, minder gewichtstoename en lagere insulinedosis vergeleken met alleen insuline. [313](#) 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. [314](#)

## Conclusie

Bij start van eenmaal daags basaal insuline worden de orale glucoseverlagende middelen bij voorkeur gecontinueerd

# Continueren sulfonylureumderivaat bij start met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline

## Uitgangsvraag

Moet een sulfonylureumderivaat worden gecontinueerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die worden behandeld met metformine en een sulfonylureumderivaat en die starten met eenmaal daags insuline?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

## Conclusie

- De effectiviteit van het staken van het sulfonylureumderivaat, wanneer er wordt gestart met eenmaal daags insuline, op de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames is niet onderzocht.
- Er lijken geen verschillen te zijn tussen het staken dan wel continueren van het sulfonylureumderivaat bij start van eenmaal daags insuline op het gebied van HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker of er verschillen bestaan tussen het staken dan wel continueren van het sulfonylureumderivaat bij start van eenmaal daags insuline ten aanzien van het optreden van hypoglykemieën en ten aanzien van kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs*: de kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag. Er zijn slechts twee onderzoeken verricht met kleine patiënt aantallen. Er zijn alleen onderzoeken gevonden waarin werd gestart met insuline glargine, er waren geen onderzoeken waarin met NPH-insuline werd gestart. De streefwaarde voor het nuchtere glucose was in beide onderzoeken lager dan gangbaar is in Nederland.
- *Balans tussen voor- en nadelen*: op basis van het beschikbare bewijs zijn er geen aanwijzingen voor een nadelig effect van het continueren van het sulfonylureumderivaat naast metformine wanneer er wordt gestart met eenmaal daags insuline. Op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat indien het sulfonylureumderivaat gestaakt wordt, de insuline sneller opgehoogd moet worden en een hogere dosering insuline nodig is. Dit kan gepaard gaan met een gewichtsstijging. Anderzijds leidt het continueren van een sulfonylureumderivaat mogelijk tot een grotere kans op hypoglykemie.

- *Beschikbare middelen*: behandeling met een sulfonylureumderivaat is goedkoop (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 6-3-2017: gliclazide mga 30 mg, 30 stuks € 1,26; 60 stuks € 1,31); op theoretische gronden is het waarschijnlijk dat indien het sulfonylureumderivaat gestaakt wordt, een hogere dosering insuline nodig is. De kosteneffectiviteit van het al dan niet continueren van een sulfonylureumderivaat is niet onderzocht.
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: indien het sulfonylureumderivaat gestaakt wordt, is er waarschijnlijk een hogere dosering insuline nodig, wat mogelijk ook tot meer gewichtsstijging leidt. In geval van het continueren van het sulfonylureumderivaat zal de patiënt extra medicatie in moeten nemen, wat ten koste kan gaan van de therapietrouw.

Op basis van deze overwegingen kan overwogen worden het sulfonylureumderivaat naast metformine te continueren bij start van eenmaal daags insuline. Bij hypoglykemieën is het aan te bevelen de dosering van het sulfonylureumderivaat te verlagen en glimpiride en glibenclamide om te zetten in gliclazide. Verlaag zo nodig de insulinedosering. Staak het sulfonylureumderivaat bij onvoldoende effect van deze maatregelen.

### **Aanbeveling**

Continueer bij voorkeur het sulfonylureumderivaat bij start van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline; verlaag in geval van hypoglykemie allereerst de dosering van het sulfonylureumderivaat. Overweeg in dit geval ook glimpiride en glibenclamide om te zetten in gliclazide.

## **NPH-insuline versus langwerkende insulineanalogen**

### **Uitgangsvraag**

Hebben langwerkende insulineanalogen (insuline detemir, insuline glargine, insuline degludec) de voorkeur boven NPH-insuline (isofaan insuline) bij diabetes mellitus type 2?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### **Conclusie**

#### **Insuline detemir vs. NPH-insuline**

- Het is niet onderzocht hoe insuline detemir zich tot NPH-insuline verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macrovasculaire en/of microvasculaire complicaties.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline detemir en NPH-insuline op het gebied van verandering van het HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline detemir zich verhoudt tot NPH-insuline ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **Insuline glargine vs. NPH-insuline**

- Het is niet onderzocht hoe insuline glargine zich tot NPH-insuline verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macrovasculaire en/of microvasculaire complicaties.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline glargine en NPH-insuline op het gebied van HbA<sub>1c</sub> en gewicht (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline glargine zich verhoudt tot NPH-insuline ten aanzien van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### **Insuline degludec vs. NPH-insuline**

- Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich tot NPH-insuline verhoudt.

#### **Van bewijs naar aanbeveling**

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van bewijs is laag tot zeer laag.  
Het is niet mogelijk conclusies te trekken over het optreden en de ernst van hypoglykemieën door de vaak onduidelijke definities van hypoglykemieën in de onderzoeken, de lagere gehanteerde streefwaardes voor het (nuchtere) glucose dan in Nederland gangbaar zijn, en doordat geen enkel onderzoek is opgezet om het verschil in hypoglykemieën te toetsen. Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich verhoudt tot NPH-insuline. Voor de vergelijking tussen insuline degludec en de andere insulineanalogen, zie detail *Insuline degludec versus andere langwerkende insulineanalogen: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling* hieronder.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* er lijken geen verschillen te bestaan tussen insulineanalogen (glargine en detemir) en NPH-insuline ten aanzien van het effect op het HbA<sub>1c</sub> en het gewicht. Mogelijk treden er minder (nachtelijke) hypoglykemieën op bij gebruik van insulineanalogen dan bij gebruik van NPH-insuline. Overigens zijn ook bij NPH-insuline ernstige hypoglykemieën zeldzaam (in het beschreven onderzoek incidentie 0 tot 4,4%). Er is mogelijk een verhoogd risico op borstkanker bij gebruik van insuline glargine, hoewel dit niet overtuigend is aangetoond (zie detail *Insuline en borstkanker* hieronder).
- *Beschikbare middelen:* insulineanalogen zijn ongeveer twee keer zo duur als NPH-insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 28-3-2017: insuline glargine 100 E/ml, 3 ml € 10,45; insuline detemir 100 E/ml, 3 ml € 11,70; NPH-insuline 100 E/ml, 3 ml € 5,73).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* NPH-insuline moet minstens tien keer gezwenkt worden voorafgaand aan toediening, wat ten koste gaat van het gebruiksgemak. Bij de insulineanalogen is zwenken niet nodig.

De effectiviteit van NPH-insuline en de langwerkende insulineanalogen (insuline glargine, insuline detemir) is gelijkwaardig. NPH-insuline heeft de voorkeur, omdat er geen twijfel is over de veiligheid van NPH-insuline en het prijsverschil anno 2018.

Probeer bij (bij voorkeur gedocumenteerde) hypoglykemieën de oorzaak te achterhalen (zoals 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. Vervang glibenclamide door gliclazide, en overweeg dit bij gebruik van glimepiride. Staak het sulfonylureumderivaat bij onvoldoende verbetering. Zo nodig wordt de insulinedosering verlaagd. 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 nachtelijke hypoglykemieën hebben, een



langwerkend insulineanaloo (insuline glargine 100 E/ml, insuline detemir).

Overweeg in geval van erg wisselende glucosewaarden (ondanks een correcte injectietechniek) de NPH-insuline te vervangen door een langwerkend insulineanaloo om te zien of daarmee een meer voorspelbaar glucosebeloop optreedt.

### **Aanbeveling**

NPH-insuline heeft de voorkeur boven langwerkende insulineanalogen.

## **Insuline en borstkanker**

### **Uitgangsvraag**

Leidt het gebruik van insuline glargine tot meer (sterfte aan) borstkanker dan andere insulines (met name NPH-insuline)?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### **Conclusie**

Het is onzeker of insuline glargine tot meer borstkanker leidt dan andere insulines, maar een verhoogd risico is niet uit te sluiten (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## **Veiligheid van insuline degludec**

### **Uitgangsvraag**

Leidt het gebruik van insuline degludec tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, tumoren en andere bijwerkingen dan gebruik van insuline glargine?

### **Conclusie**

Insuline degludec lijkt het risico op sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, tumoren (zowel alle tumoren als maligne tumoren) of 'adverse events' niet te verhogen in vergelijking tot insuline glargine op de middellange termijn (mediane follow-upduur 2 jaar).

Het is niet onderzocht hoe insuline degludec zich verhoudt tot insuline glargine wat betreft hartfalen.

## **Insuline degludec versus andere langwerkende**



## insulineanalogen: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Heeft toevoeging van eenmaal daags insuline degludec de voorkeur boven toevoeging van eenmaal daags een andere langwerkende insulineanaloog (insuline detemir, insuline glargine (100 E/ml en 300 E/ml)) bij personen met diabetes mellitus type 2 die met orale bloedglucoseverlagende medicatie de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken?

*Vergelijking: orale bloedglucoseverlagende medicatie (bij voorkeur metformine ± sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline degludec versus orale bloedglucoseverlagende medicatie (bij voorkeur metformine ± sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline detemir of insuline glargine (100 E/ml of 300 E/ml).*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

- Het is niet onderzocht hoe basaal insuline degludec zich tot basaal insuline glargine verhoudt ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen basaal insuline degludec en basaal insuline glargine ten aanzien van het HbA<sub>1c</sub>, gewicht en kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe basaal insuline degludec zich verhoudt tot basaal insuline glargine ten aanzien van symptomatische, ernstige of nachtelijke hypoglykemieën en overige bijwerkingen op korte termijn (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht hoe basaal insuline degludec zich tot basaal insuline detemir verhoudt.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag. Insuline degludec is niet in een directe vergelijking onderzocht ten opzichte van insuline detemir bij diabetes mellitus type 2.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* er zijn geen redenen om aan te nemen dat er daadwerkelijke verschillen bestaan op het gebied van HbA<sub>1c</sub> en gewicht tussen insuline degludec en insuline glargine. In enkele onderzoeken traden bij gebruik van insuline degludec minder hypoglykemieën op dan bij gebruik van insuline glargine. Deze resultaten werden alleen behaald in onderzoeken waar een fors lagere streefwaarde (nuchter glucose < 5 mmol/l) werd gehanteerd dan in Nederland gangbaar is (nuchter glucose < 8 mmol/l). In deze onderzoeken traden hypoglykemieën in beide behandelgroepen frequenter op dan in onderzoek waarin hogere streefwaarden worden gehanteerd. Daarnaast is een van de onderzoeken uitgevoerd in een populatie met een hoog risico op hypoglykemie. Daardoor blijft het onduidelijk of er een verschil is ten aanzien van hypoglykemieën bij streefwaarden conform deze standaard. Eén cardiovasculair veiligheidsonderzoek (DEVOTE) toont dat insuline degludec op de korte en middellange termijn (observatieperiode: twee jaar) ten opzichte van insuline glargine veilig lijkt ten aanzien van sterfte, macrovasculaire morbiditeit en tumoren in de onderzochte populatie met een verhoogd cardiovasculair risico [315](#) (zie detail Veiligheid van insuline degludec). Insuline degludec is sinds 2014 op de markt; er is daardoor nog onvoldoende bekend over de veiligheid op de lange termijn. Insuline glargine en insuline detemir zijn sinds respectievelijk 2003 en 2005 op de markt; de langetermijnveiligheid wordt daarmee aangenomen, hoewel een verhoogd risico op borstkanker bij gebruik van insuline glargine niet kan worden uitgesloten (zie detail *Insuline en borstkanker* hierboven).
- *Beschikbare middelen:* de kosten van insuline degludec zijn hoger dan van insuline glargine, insuline detemir en NPH-insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 2-7-2018: insuline degludec 100 E/ml, 3 ml: € 18,60; 200 E/ml, 3 ml: € 37,20; insuline glargine 100 E/ml, 3 ml: € 9,55; insuline detemir 100 E/ml, 3 ml: € 11,40; NPH-insuline 100 E/ml, 3 ml: € 5,55).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* een theoretisch voordeel van insuline degludec ten opzichte van NPH-insuline en de andere langwerkende insulineanalogen is dat er enkele uren variatie in het tijdstip van toediening kan zitten. Bij gebruik van de andere langwerkende analogen of NPH-insuline kan er echter bij diabetes mellitus type 2 ook incidenteel van het vaste tijdstip worden afgeweken. De langere werkingsduur van insuline degludec vertaalt zich bij diabetes mellitus type 2 dus niet in een praktisch voordeel. Op grond van deze overwegingen (met name het ontbreken van duidelijke voordelen ten opzichte van de andere langwerkende insulineanalogen en NPH-insuline, de onzekerheid over de langetermijnveiligheid en de hogere kosten) wordt insuline degludec bij diabetes mellitus type 2 niet aanbevolen.

### Aanbeveling

Insuline degludec wordt bij diabetes mellitus type 2 niet aanbevolen.

## Insuline glargine 300 E/ml versus insuline glargine 100 E/ml

### Uitgangsvraag

Heeft insuline glargine 300 E/ml de voorkeur boven insuline glargine 100 E/ml bij diabetes mellitus type 2, die onvoldoende gereguleerd is met orale bloedglucoseverlagende medicatie?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het

deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

## Conclusie

- De effectiviteit van insuline glargine 300 E/ml in vergelijking tot insuline glargine 100 E/ml op de uitkomstmaten sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames is niet onderzocht.
- Er lijken geen verschillen te bestaan tussen insuline glargine 300 E/ml en insuline glargine 100 E/ml ten aanzien van HbA<sub>1c</sub>, gewicht, kwaliteit van leven en overige bijwerkingen op de korte termijn (kwaliteit van bewijs laag).
- Het is onzeker hoe insuline 300 E/ml zich verhoudt tot insuline glargine 100 E/ml ten aanzien van het optreden van (ernstige) hypoglykemieën (kwaliteit van bewijs zeer laag).

## Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs*: de kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag. Het trekken van conclusies over het optreden van hypoglykemieën wordt beperkt door de vaak onduidelijke definities van hypoglykemieën in de onderzoeken, de lagere gehanteerde streefwaardes dan in Nederland gangbaar zijn, en doordat geen enkel onderzoek is opgezet om het verschil in hypoglykemieën te toetsen.
- *Balans tussen voor- en nadelen*: er zijn geen redenen om aan te nemen dat er daadwerkelijke verschillen bestaan op het gebied van verandering van HbA<sub>1c</sub>, gewichtsverandering en hypoglykemie.  
De middelen zijn niet bio-equivalent; bij gebruik van insuline glargine 300 E/ml zijn er gemiddeld 10- 18% meer eenheden nodig dan bij gebruik van insuline glargine 100 E/ml. Insuline glargine 300 E/ml is sinds 2015 in Nederland geregistreerd, waardoor er met dit middel minder ervaring is en er minder bekend is over de effectiviteit en veiligheid dan over insuline glargine 100 E/ml, wat sinds 2003 wordt voorgeschreven.
- *Beschikbare middelen*: de kosten per eenheid zijn vergelijkbaar; omdat in geval van insuline glargine 300 E/ml er tot gemiddeld 10-18% meer eenheden nodig kunnen zijn, is gebruik van dit middel duurder.
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: bij glargine 100 E/ml moet de patiënt een groter volume spuiten; theoretisch gezien zou gebruik van glargine 300 E/ml daarom tot minder lokale reacties kunnen leiden. Zowel bij insuline glargine 100 E/ml als bij insuline glargine 300 E/ml kan maximaal 80 E per injectie worden toegediend. Bij een hoger benodigd aantal eenheden moeten bij beide concentraties meerdere injecties worden toegediend. [316](#)

Op grond van bovengenoemde overwegingen (met name het ontbreken van voordelen ten opzichte van insuline glargine 100 E/ml, het hogere aantal benodigde eenheden en de hogere kosten) wordt insuline glargine 300 E/ml bij diabetes mellitus type 2 niet aanbevolen.

## Aanbeveling

Insuline glargine 300 E/ml wordt bij diabetes mellitus type 2 niet aanbevolen.

---

## Detail nr. 32 DPP4-remmers (alleen op indicatie)

---

# Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen

### Uitgangsvraag

Zijn DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen (pioglitazon) bij diabetes mellitus type 2 effectief in het verlagen van de sterfte, macrovasculaire en microvasculaire morbiditeit?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn op het gebied van (totale en cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit tussen de middelen onderling. Ook zijn er geen overtuigende verschillen op het gebied van microvasculaire morbiditeit (kwaliteit van bewijs laag).

Voordelen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen met betrekking tot vermindering van sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit zijn in directe vergelijkingen niet aangetoond (kwaliteit van bewijs laag).

## DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde et bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline of een DPP-4-remmer?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + DPP-4-remmer versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) +1 dd insuline.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker hoe DPP-4-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen in aanvulling op de behandeling met metformine en een sulfonylureumderivaat (kwaliteit van bewijs zeer laag).

- Insuline glargine lijkt het HbA<sub>1c</sub> meer te verlagen in vergelijking tot sitagliptine, beide in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).
- Sitagliptine lijkt met een geringe gewichtsafname gepaard te gaan en insuline glargine met een geringe gewichtstoename (kwaliteit van bewijs laag).
- Sitagliptine lijkt minder vaak gepaard te gaan met nachtelijke hypoglykemie in vergelijking tot insuline glargine (geen verschil in ernstige hypoglykemie), beide in aanvulling op metformine (kwaliteit van bewijs laag).

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* er is slechts één RCT van zeer lage kwaliteit waarin een DPP-4-remmer vergeleken wordt met NPH-insuline als stap 3 in de behandeling van diabetes mellitus type 2 en één RCT van lage kwaliteit waarin een DPP-4-remmer met een langwerkend insuline analoog wordt vergeleken in aanvulling op de behandeling met metformine.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* veiligheidsonderzoeken tonen dat sitagliptine, alogliptine en saxagliptine ten opzichte van placebo op de middellange termijn (mediane follow-upduur maximaal 3,3 jaar) veilig zijn ten aanzien van de sterfte. Er zijn echter aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (bij gebruik van saxagliptine) en op pancreatitis bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of risicofactoren hiervoor (de populatie waarin dit onderzocht is) verhoogd is, zie detail *Veiligheid van DPP-4-remmers* hieronder. DPP-4-remmers zijn sinds 2007 op de markt. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om een bijwerking als pancreascarcinoom goed te onderzoeken, als gevolg van een latentietijd van jaren. De veiligheid op lange termijn is dan ook niet zeker.  
NPH-insuline is sinds 1950 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten niet aangetoond. DPP-4-remmers verlagen het HbA<sub>1c</sub> met circa 7-9 mmol/mol. [306](#) De dosis kan niet opgehoogd worden.  
NPH-insuline kan echter worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden.  
De dosering van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine moet bij een eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niet nodig. De dosering van insuline hoeft niet te worden aangepast bij een verminderde nierfunctie. [281](#) Voordeel van DPP-4-remmers ten opzichte van insuline is de kleinere kans op hypoglykemie.
- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van DPP-4-remmers zijn hoger dan de kosten van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 6-3-2017, kosten per maand: sitagliptine 100 mg, 30 stuks (1 dd 100 mg) € 41,23; Insulatard 100 E/ml, 3 ml: € 6,04; bij een gemiddeld gebruik van 40 E/dag: € 24,16. Bij gebruik van NPH-insuline moeten ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosetrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40 /dag (€ 12,00/maand) vanuit de basisverzekering vergoed; daarnaast moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen. Hierdoor zijn de kosten van de twee behandelingen (waarschijnlijk) vergelijkbaar. Vergoeding van DPP-4-remmers is aan bepaalde voorwaarden verbonden. De middelen worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet behandeld kunnen worden met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat, geen insuline gebruiken en dit middel gebruiken als monotherapie of als een twee- of drievoudige behandeling in combinatie met metformine en/of een sulfonylureumderivaat.  
(bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-4-2018).

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: voordelen van DPP-4-remmers ten opzichte van insuline zijn de orale toedieningsvorm en het ontbreken van de noodzaak tot zelfcontrole.

Op grond van de effectiviteit, de ruime ervaring met het middel en de goede langetermijnveiligheid heeft eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) de voorkeur boven DPP-4-remmers indien met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt. Deze behandeling is eenvoudig toe te passen, leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën. Bij ongeveer driekwart van de patiënten lukt het om een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met eenmaal daags insuline. DPP-4-remmers hebben voordelen ten aanzien van het gebruiksgemak en het, voor zover bekend, gunstige bijwerkingenprofiel (waaronder de kleinere kans op hypoglykemie). Behandeling met een DPP-4-remmer kan daarom een alternatief zijn als de patiënt grote bezwaren heeft tegen spuiten, als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn (bijvoorbeeld bij ouderen) of als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers). Factoren die een rol spelen bij het maken van een keuze zijn: mate van gewenste daling van het HbA<sub>1c</sub>, BMI, toedieningsvorm, het risico op hypoglykemie, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn, zie [tabel 9](#) en [tabel 13](#) en keuzetabel (<https://www.thuisarts.nl>).

Omdat het glucoseverlagende effect van DPP-4-remmers beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie (HbA<sub>1c</sub> ≥ 15 mmol/mol boven de individuele streefwaarde) het starten met insulinebehandeling de voorkeur boven behandeling met DPP-4-remmers (of GLP-1-receptoragonisten).

Evalueer de behandeling na zes maanden; beoordeel of de behandeling met DPP-4-remmers voldoende effectief is. Stop de behandeling en heroverweeg behandeling met NPH-insuline indien het HbA<sub>1c</sub> na zes maanden < 5 mmol/mol gedaald is. Idealiter wordt ook de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde behaald. Indien de behandeling wel effectief is (daling HbA<sub>1c</sub> ≥ 5 mmol/mol), maar de streefwaarde niet wordt behaald, bespreek dan met de patiënt of overstap naar NPH-insuline (alternatief: GLP-1-receptoragonist) wenselijk is, aan de hand van factoren als gebruiksgemak, bijwerkingen en wenselijkheid van het bereiken van de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde.

Alogliptine is niet op de markt in Nederland. De veiligheid van vildagliptine is niet onderzocht in een voor dat doel opgezet grootschalig onderzoek en de resultaten van een dergelijk veiligheidsonderzoek naar linagliptine zijn momenteel nog niet gepubliceerd. Behandeling met saxagliptine wordt niet aanbevolen, omdat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen mogelijk verhoogd is.

Wees terughoudend met DPP-4-remmers bij patiënten met in de voorgeschiedenis pancreatitis.

## **Aanbeveling**

Behandeling met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) heeft de voorkeur boven DPP-4-remmers indien met leefstijladvisering, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

Behandeling met een DPP-4-remmer (bij een HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de streefwaarde) kan een alternatief zijn als de patiënt grote bezwaren heeft tegen spuiten, als spuiten en zelfcontrole moeilijk uitvoerbaar zijn (bijvoorbeeld bij ouderen) of als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers).

## Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers

Sinds een aantal jaar heeft de Food and Drug Administration (FDA) het verplicht gesteld om bij nieuwe bloedglucoseverlagende middelen cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken te verrichten indien cardiovasculaire veiligheid niet afdoende aannemelijk is gemaakt. Deze veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd bij middelen waarvan de effectiviteit voor wat betreft HbA<sub>1c</sub>-daling (een klinisch minder relevant eindpunt) al is aangetoond, maar waarvan nog onduidelijk is of deze middelen geen toename van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte veroorzaken. Aanleiding hiervoor was de bevinding dat rosiglitazon, toen het al enkele jaren op de markt was, gepaard bleek te gaan met een verhoogd risico op myocardinfarct en overlijden. Deze veiligheidsonderzoeken zijn zogenaamde non-inferioriteitsonderzoeken: het nieuwe bloedglucoseverlagende middel wordt vergeleken met placebo op cardiovasculaire eindpunten en sterfte, terwijl de streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> in beide onderzoekarmen min of meer gelijk is. De conclusies uit dit type onderzoek laten dus een uitspraak toe over de veiligheid van het nieuwe middel op cardiovasculaire eindpunten en sterfte in de zin dat het nieuwe middel niet slechter presteert dan placebo. Daarentegen kan op basis van inferioriteitsonderzoek over het algemeen geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van het nieuwe middel ten opzichte van placebo in verlaging van cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte, tenzij dit expliciet in het onderzoeksdesign is benoemd. Een aandachtspunt over de veiligheid in het algemeen is dat de meeste veiligheidsonderzoeken een beperkte onderzoeksduur hebben.

Van de DPP-4-remmers werden alogliptine (EXAMINE), sitagliptine (TECOS) en saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) in veiligheidsonderzoek onderzocht. [317](#) [318](#) [319](#) Van de GLP-1-receptoragonisten die in Nederland geregistreerd zijn, werden lixisenatide (ELIXA), liraglutide (LEADER) en exenatide (EXSCEL) onderzocht. [308](#) [307](#) [320](#) Van de SGLT-2-remmers zijn de resultaten van de veiligheidsonderzoeken naar empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) en canagliflozine (CANVAS en CANVAS-R) gepubliceerd. [321](#) [322](#)

De resultaten van deze onderzoeken worden besproken in de noten over bijwerkingen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers (zie details [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#), [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#), [SGLT2-remmers](#)).

Deze onderzoeken zijn alle uitgevoerd in een onderzoekspopulatie met een verhoogd cardiovasculair risico. Zo zijn in de EMPA-REG OUTCOME-trial alleen patiënten met aangetoond cardiovasculair lijden (zoals een myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) geïnccludeerd, in de ELIXA- en EXAMINE-trials alleen patiënten met een recent acuut coronair syndroom en in CANVAS/CANVAS-R alleen patiënten met symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden óf leeftijd  $\geq$  50 jaar en minimaal twee cardiovasculaire risicofactoren.

In de EMPA-REG OUTCOME, LEADER en EXSCEL lijken de behandelgroepen niet alleen niet-inferieur (veilig) ten opzichte van placebo, maar scoren de behandelgroepen op enkele uitkomstmaten beter dan de placebogroepen. Zo wordt er in de EMPA-REG OUTCOME een risicoreductie gevonden van de cardiovasculaire sterfte en een niet-significante reductie van het acute myocardinfarct; er is echter sprake van een niet-significante toename van het risico op beroerte. De uitkomsten zijn inconsistent, daarnaast hebben ze brede betrouwbaarheidsintervallen en zijn ze vaak niet klinisch relevant. Gezien de geringe HbA<sub>1c</sub>-

dalingen in de behandelgroepen ten opzichte van de placebogroepen kan een eventuele toegevoegde waarde op cardiovasculaire eindpunten onmogelijk verklaard worden door de betere glucoseregulatie. Daarom is het waarschijnlijker dat de resultaten ofwel op toeval berusten of op een ander mechanisme, bijvoorbeeld een diuretisch effect.

Ook is het de vraag in hoeverre de resultaten op de Nederlandse eerstelijns populatie van toepassing zijn. In Nederland heeft maximaal 38% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 een cardiovasculaire aandoening. [90](#)

Een onderzoek uitgevoerd in de eerst lijn in Engeland becijferde dat ongeveer 16% van de diabetespatiënten zou hebben voldaan aan de inclusiecriteria van de EMPA-REG OUTCOME study. [323](#) Indien een gunstig effect wordt gevonden op een cardiovasculaire uitkomstmaat in de onderzochte, cardiovasculair belaste, populatie, is het niet duidelijk of dit effect ook van toepassing is op de gangbare eerstelijns populatie.

In de afzonderlijke noten zijn overigens conclusies getrokken over de gehele eerstelijns diabetespopulatie, waarbij de kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd vanwege indirect bewijs; als de kwaliteit van bewijs voor een specifieke (bijvoorbeeld cardiovasculair belaste) populatie hoger is, dan is dit apart aangegeven. Daarnaast kunnen op basis van deze onderzoeken geen uitspraken worden gedaan over de veiligheid op de lange termijn, aangezien de mediane follow-upduur in de verschillende onderzoeken tussen de 3,1 en 3,8 jaar varieert. Zo is er bijvoorbeeld onzekerheid over het optreden van retinopathie (GLP-1-receptoragonisten), maligniteiten (GLP-1-receptoragonisten, DPP-4-remmers) en ketoacidose (SGLT-2-remmers).

Daarom is het wenselijk om de resultaten te bevestigen in nader effectiviteitsonderzoek (bij voorkeur ten opzichte van de nu gangbare bloedglucoseverlagende behandeling, in een populatie die aansluit bij de Nederlandse eerstelijns populatie) en zijn definitieve conclusies over eventuele effectiviteit en langetermijnveiligheid van deze middelen voorbarig (zie voor een uitgebreidere verantwoording het deel [Totstandkoming en methoden](#) bij de webversie van deze standaard). Opgemerkt dient te worden dat de huidige aanbevelingen over metformine en sulfonylureumderivaten wat betreft de cardiovasculaire effectiviteit (en veiligheid) gebaseerd zijn op onderzoek van oudere datum met aanzienlijke methodologische beperkingen bij een geselecteerde patiëntengroep (bijv. UKPDS 34). [49](#) Omdat deze middelen inmiddels al tientallen jaren op de markt zijn en er veel ervaring is opgebouwd, wordt van deze middelen de langetermijnveiligheid aangenomen.

## Conclusie


De veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers zijn geschikt om uitspraken te doen over de veiligheid van deze middelen op korte en middellange termijn. Conclusies over eventuele effectiviteit op cardiovasculaire uitkomstmaten zijn op basis van deze onderzoeken voorbarig.

## Veiligheid van DPP-4-remmers

### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van DPP-4 remmers tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair),





cardiovasculaire morbiditeit, pancreatitis, pancreascarcinoom, gastro-intestinale bijwerkingen en/of infecties dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### **Conclusie**

DPP-4-remmers lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen, diarree en infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

Wel zijn er aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (bij gebruik van saxagliptine) en op pancreatitis bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of risicofactoren hiervoor (de populatie waarin dit onderzocht is) verhoogd is. Het is onzeker of DPP-4-remmers de kans op pancreascarcinoom verhogen.

---

## Detail nr. 33 GLP1-agonisten (alleen op indicatie)

---

# Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen

### Uitgangsvraag

Zijn DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen (pioglitazon) bij diabetes mellitus type 2 effectief in het verlagen van de sterfte, macrovasculaire en microvasculaire morbiditeit?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn op het gebied van (totale en cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit tussen de middelen onderling. Ook zijn er geen overtuigende verschillen op het gebied van microvasculaire morbiditeit (kwaliteit van bewijs laag).

Voordelen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen met betrekking tot vermindering van sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit zijn in directe vergelijkingen niet aangetoond (kwaliteit van bewijs laag).

## GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline of een GLP-1-receptoragonist?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + GLP-1-receptoragonist versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:



- Het is niet onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot *NPH-insuline* in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat).
- GLP-1-receptoragonisten en eenmaal daags een *langwerkende insulineanaloo*g zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub> (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten resulteren waarschijnlijk in een afname van het lichaamsgewicht, terwijl behandeling met *langwerkende insulineanalogen* waarschijnlijk tot een stijging van het lichaamsgewicht leidt (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten gaan waarschijnlijk gepaard met een lagere kans op een symptomatische hypoglykemie dan *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Er lijken geen verschillen in het optreden van ernstige hypoglykemie tussen GLP-1-receptoragonisten en *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten leiden vaker tot gastro-intestinale bijwerkingen en huidreacties bij de injectieplaats dan *langwerkende insulineanalogen* (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot NPH-insuline of *langwerkende insulineanalogen* wat betreft kwaliteit van leven en het optreden van ernstige bijwerkingen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet (voldoende) onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot *langwerkende insulineanalogen* voor sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.

#### **Van bewijs naar aanbeveling**

- *Kwaliteit van bewijs*: de kwaliteit van het bewijs voor het onderzoek waarin GLP-1-receptoragonisten worden vergeleken met eenmaal daags insuline, bij patiënten bij wie de glykemische instelling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat) onvoldoende is, varieert van zeer laag tot hoog.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* over het algemeen lijken GLP-1-receptoragonisten qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als eenmaal daags insuline bij behandeling gedurende 26 weken. Enkele onderzoeken hebben een langere follow-up (tot maximaal 3 jaar), ook na die termijn lijkt er geen duidelijk verschil in HbA<sub>1c</sub>-daling. GLP-1-receptoragonisten leiden tot een gemiddelde reductie van 1118 mol/mol van het HbA<sub>1c</sub>. [307 308](#) Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden. Hypoglykemie kwam weinig voor in de beschreven onderzoeken. Lichte of matige hypoglykemie kwam minder frequent voor bij gebruik van een GLP-1-receptoragonist dan bij eenmaal daags insuline. Dit verschil is mogelijk overschat door ontbreken van blinding en omdat er in de insulinegroep sprake was van een intensievere zelfcontrole van glucose. Ernstige hypoglykemie kwam in beide behandelgroepen niet of nauwelijks voor. GLP-1-receptoragonisten gaan gepaard met gewichtsreductie (gemiddelde afname 0,5-5,5 kg in circa 26 weken), terwijl langwerkende insuline tot een lichte gewichtstoename (0,3-3,0 kg) leidt. De gewichtsafname bij GLP-1-receptoragonisten is de eerste 26 weken het grootst. GLP-1-receptoragonisten zijn sinds 2006 op de markt. Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van GLP-1-receptoragonisten toont een verhoogd risico op gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree). Deze treden vooral in de eerste weken tot maanden van de behandeling op en zijn vaak van voorbijgaande aard. Een klein deel van de patiënten stopt in verband met deze bijwerkingen met de behandeling. Ook huidreacties bij de injectieplaats kunnen zo overheersend zijn dat patiënten de behandeling staken. In het beschikbare onderzoek zijn er aanwijzingen gevonden voor een mogelijke toename van cholecystolithiasis, cholecystitis en cholangitis. Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor ernstige bijwerkingen op de lange termijn. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om bijwerkingen als maligniteit goed te onderzoeken. Het is op dit moment onvoldoende duidelijk of GLP-1-receptoragonisten gepaard gaan met een verhoogd risico op retinopathie, schildkliercarcinoom en pancreascarcinoom (zie detail *Veiligheid van GLP-1-receptoragonisten* hieronder). NPH-insuline is sinds 1950 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten (vooralsnog) onvoldoende aangetoond.
- *Waarden en voorkeuren:* een voordeel van GLP-1-receptoragonisten ten opzichte van eenmaal daags insuline is het ontbreken van de noodzaak tot zelfcontrole. Daarnaast kan de mogelijkheid van een wekelijkse toedieningsfrequentie (exenatide, dulaglutide) voor sommige patiënten een voordeel zijn. Ten slotte hebben GLP-1-receptoragonisten een vaste dosering, terwijl de dosering van insuline steeds moet worden ingesteld.
- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van behandeling met GLP-1-receptoragonisten zijn hoger dan die van behandeling met (middel) langwerkende insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 6-3-2017, kosten per maand: liraglutide 6 mg/ml, spuit 3 ml: 1,2 mg/dag: € 101,97; 1,8 mg/ dag: € 152,96); exenatide 2 mg/week, 4 stuks € 104,84; insulatard 100 E/ml, 3 ml: € 6,04, bij een gebruik van 40 E/ dag: € 24,16.) Bij gebruik van insuline moeten ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosetrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40/dag (€ 12,00/ maand) vanuit de basisverzekering vergoed; daarnaast moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen.

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: GLP-1-receptoragonisten worden anno 2018 uitsluitend volledig vergoed bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen en die geen insuline gebruiken.

Ook patiënten met een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> die metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat) en minstens drie maanden basaal insuline (optimaal getitreerd) gebruiken komen in aanmerking voor vergoeding

(<http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 21-8-2018).

Op grond van de mate van bloedglucoseverlagende effectiviteit, de ruime ervaring met het middel, de goede langetermijnveiligheid en de lagere kosten heeft eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) de voorkeur boven GLP-1-receptoragonisten, indien met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt. Deze behandeling is eenvoudig toe te passen, leidt tot een relatief geringe gewichtstoename en weinig hypoglykemieën. Bij ongeveer driekwart van de patiënten lukt het om een bevredigende glykemische regulatie te bereiken met eenmaal daags insuline.

GLP-1-receptoragonisten hebben echter voordelen ten aanzien van het gebruiksgemak (geen zelfcontrole nodig), het gunstige effect op het gewicht en het ontbreken van hypoglykemieën. Overweeg behandeling met GLP-1-receptoragonisten daarom als alternatief voor eenmaal daags insuline bij een BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Bij een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> kan het middel ook overwogen worden als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), maar wordt het anno 2018 niet vergoed vanuit de Zorgverzekeringswet.

Betrek bij de afweging de aanzienlijk hogere kosten van GLP-1-receptoragonisten in vergelijking tot eenmaal daags (middel)langwerkende insuline. Andere factoren die een rol spelen bij het maken van een keuze zijn: mate van gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling, toedieningsvorm, noodzaak tot zelfcontrole, contra-indicaties en veiligheid op langere termijn. Zie [tabel 9](#) en [tabel x13](#) en keuzetabel ([www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl)) voor de voor- en nadelen van GLP-1-receptoragonisten in vergelijking tot de andere middelen. Omdat het glucoseverlagende effect van GLP-1-receptoragonisten beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 15$  mmol/mol boven de individuele streefwaarde) het starten met insulinebehandeling de voorkeur boven behandeling met GLP-1-receptoragonisten.

GLP-1-receptoragonisten zijn onvoldoende onderzocht bij een BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> en worden daarom bij een BMI  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> niet aanbevolen.

Evalueer de behandeling na zes maanden; beoordeel op deze momenten of de behandeling met GLP-1-receptoragonisten effectief is. Stop de behandeling en heroverweeg behandeling met (middel) langwerkende insuline indien het HbA<sub>1c</sub> na zes maanden  $< 5$  mmol/mol gedaald is. De resultaten van cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken naar dulaglutide zijn momenteel nog niet gepubliceerd. Semaglutide is anno 2018 niet op de markt in Nederland.

Start geen GLP-1-receptoragonist bij patiënten met pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier in de voorgeschiedenis of bij een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen. Wees zeer terughoudend met GLP-1-receptoragonisten bij patiënten met bekende (diabetische) gastroparese, ernstige leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstig hartfalen.

## Aanbeveling

Behandeling met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) heeft de voorkeur boven GLP-1-receptoragonisten indien met leefstijladvisering, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

Overweeg behandeling met GLP-1-receptoragonisten (bij een HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de streefwaarde) als alternatief voor eenmaal daags insuline als het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is bij patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>.

## Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers

Sinds een aantal jaar heeft de Food and Drug Administration (FDA) het verplicht gesteld om bij nieuwe bloedglucoseverlagende middelen cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken te verrichten indien cardiovasculaire veiligheid niet afdoende aannemelijk is gemaakt. Deze veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd bij middelen waarvan de effectiviteit voor wat betreft HbA<sub>1c</sub>-daling (een klinisch minder relevant eindpunt) al is aangetoond, maar waarvan nog onduidelijk is of deze middelen geen toename van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte veroorzaken. Aanleiding hiervoor was de bevinding dat rosiglitazon, toen het al enkele jaren op de markt was, gepaard bleek te gaan met een verhoogd risico op myocardinfarct en overlijden. Deze veiligheidsonderzoeken zijn zogenaamde non-inferioriteitsonderzoeken: het nieuwe bloedglucoseverlagende middel wordt vergeleken met placebo op cardiovasculaire eindpunten en sterfte, terwijl de streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> in beide onderzoeksarmen min of meer gelijk is. De conclusies uit dit type onderzoek laten dus een uitspraak toe over de veiligheid van het nieuwe middel op cardiovasculaire eindpunten en sterfte in de zin dat het nieuwe middel niet slechter presteert dan placebo. Daarentegen kan op basis van inferioriteitsonderzoek over het algemeen geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van het nieuwe middel ten opzichte van placebo in verlaging van cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte, tenzij dit expliciet in het onderzoeksdesign is benoemd. Een aandachtspunt over de veiligheid in het algemeen is dat de meeste veiligheidsonderzoeken een beperkte onderzoeksduur hebben.

Van de DPP-4-remmers werden alogliptine (EXAMINE), sitagliptine (TECOS) en saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) in veiligheidsonderzoek onderzocht. [317](#) [318](#) [319](#) Van de GLP-1-receptoragonisten die in Nederland geregistreerd zijn, werden lixisenatide (ELIXA), liraglutide (LEADER) en exenatide (EXSCEL) onderzocht. [308](#) [307](#) [320](#) Van de SGLT-2-remmers zijn de resultaten van de veiligheidsonderzoeken naar empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) en canagliflozine (CANVAS en CANVAS-R) gepubliceerd. [321](#) [322](#)

De resultaten van deze onderzoeken worden besproken in de noten over bijwerkingen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers (zie detail *Veiligheid van DPP-4-remmers* bij [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#), [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#), [SGLT2-remmers](#)).

Deze onderzoeken zijn alle uitgevoerd in een onderzoekspopulatie met een verhoogd cardiovasculair risico. Zo zijn in de EMPA-REG OUTCOME-trial alleen patiënten met aangetoond

cardiovasculair lijden (zoals een myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) geïnccludeerd, in de ELIXA- en EXAMINE-trials alleen patiënten met een recent acuut coronair syndroom en in CANVAS/CANVAS-R alleen patiënten met symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden óf leeftijd  $\geq$  50 jaar en minimaal twee cardiovasculaire risicofactoren.

In de EMPA-REG OUTCOME, LEADER en EXSCEL lijken de behandelgroepen niet alleen niet-inferieur (veilig) ten opzichte van placebo, maar scoren de behandelgroepen op enkele uitkomstmaten beter dan de placebogroepen. Zo wordt er in de EMPA-REG OUTCOME een risicoreductie gevonden van de cardiovasculaire sterfte en een niet-significante reductie van het acute myocardinfarct; er is echter sprake van een niet-significante toename van het risico op beroerte. De uitkomsten zijn inconsistent, daarnaast hebben ze brede betrouwbaarheidsintervallen en zijn ze vaak niet klinisch relevant. Gezien de geringe HbA<sub>1c</sub>-dalingen in de behandelgroepen ten opzichte van de placebogroepen kan een eventuele toegevoegde waarde op cardiovasculaire eindpunten onmogelijk verklaard worden door de betere glucoseregulatie. Daarom is het waarschijnlijker dat de resultaten ofwel op toeval berusten of op een ander mechanisme, bijvoorbeeld een diuretisch effect.

Ook is het de vraag in hoeverre de resultaten op de Nederlandse eerstelijns populatie van toepassing zijn. In Nederland heeft maximaal 38% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 een cardiovasculaire aandoening. [90](#)

Een onderzoek uitgevoerd in de eerst lijn in Engeland becijferde dat ongeveer 16% van de diabetespatiënten zou hebben voldaan aan de inclusiecriteria van de EMPA-REG OUTCOME study. [323](#) Indien een gunstig effect wordt gevonden op een cardiovasculaire uitkomstmaat in de onderzochte, cardiovasculair belaste, populatie, is het niet duidelijk of dit effect ook van toepassing is op de gangbare eerstelijns populatie.

In de afzonderlijke noten zijn overigens conclusies getrokken over de gehele eerstelijns diabetespopulatie, waarbij de kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd vanwege indirect bewijs; als de kwaliteit van bewijs voor een specifieke (bijvoorbeeld cardiovasculair belaste) populatie hoger is, dan is dit apart aangegeven. Daarnaast kunnen op basis van deze onderzoeken geen uitspraken worden gedaan over de veiligheid op de lange termijn, aangezien de mediane follow-upduur in de verschillende onderzoeken tussen de 3,1 en 3,8 jaar varieert. Zo is er bijvoorbeeld onzekerheid over het optreden van retinopathie (GLP-1-receptoragonisten), maligniteiten (GLP-1-receptoragonisten, DPP-4-remmers) en ketoacidose (SGLT-2-remmers).

Daarom is het wenselijk om de resultaten te bevestigen in nader effectiviteitsonderzoek (bij voorkeur ten opzichte van de nu gangbare bloedglucoseverlagende behandeling, in een populatie die aansluit bij de Nederlandse eerstelijns populatie) en zijn definitieve conclusies over eventuele effectiviteit en langetermijnveiligheid van deze middelen voorbarig (zie voor een uitgebreidere verantwoording het deel [Totstandkoming en methoden](#) bij de webversie van deze standaard). Opgemerkt dient te worden dat de huidige aanbevelingen over metformine en sulfonylureumderivaten wat betreft de cardiovasculaire effectiviteit (en veiligheid) gebaseerd zijn op onderzoek van oudere datum met aanzienlijke methodologische beperkingen bij een geselecteerde patiëntengroep (bijv. UKPDS 34). [49](#) Omdat deze middelen inmiddels al tientallen jaren op de markt zijn en er veel ervaring is opgebouwd, wordt van deze middelen de langetermijnveiligheid aangenomen.

## Conclusie

De veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers zijn geschikt om uitspraken te doen over de veiligheid van deze middelen op korte en middellange termijn. Conclusies over eventuele effectiviteit op cardiovasculaire uitkomstmaten zijn op basis van deze onderzoeken voorbarig.

## Veiligheid van GLP-1-receptoragonisten

### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van GLP-1-receptoragonisten tot meer sterfte (totaal en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, retinopathie, pancreatitis, tumoren (m.n. pancreascarcinoom), gastro-intestinale bijwerkingen en andere bijwerkingen dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

GLP-1-receptoragonisten lijken niet te leiden tot een toename aan sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen en tumoren in het algemeen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico op beroerte, pancreatitis en tumoren niet uit te sluiten. Ook de kans op retinopathie lijkt niet verhoogd, al kan dit voor liraglutide niet worden uitgesloten en is dit voor lixisenatide niet onderzocht.

GLP-1-receptoragonisten leiden mogelijk tot een toename van galstenen en andere galwegpathologie. Het is onzeker of GLP-1-receptoragonisten de kans op pancreascarcinoom, schildklier carcinoom of fracturen verhogen.

Waarschijnlijk leiden GLP-1-receptoragonisten tot meer gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree) in vergelijking tot placebo of behandeling met andere bloedglucoseverlagende middelen. Hoewel dit geen ernstige bijwerkingen zijn, stopt een deel van de patiënten de behandeling hierdoor. Ook huidreacties bij de injectieplaats kunnen zo invaliderend zijn dat patiënten de behandeling staken.





---

## Detail nr. 34 Stap 4 Intensiveren insulinebehandeling

---

### DPP-4-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een DPP-4-remmer of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1dd insuline + DPP-4-remmer versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

Er zijn geen onderzoeken gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Indirecte vergelijkingen toonden geen verschillen tussen basaal bolusinsuline en DPP-4-remmers, beide toegevoegd aan metformine en een sulfonylureumderivaat, op het optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. De aanbevelingen bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

#### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* omdat er geen onderzoeken beschikbaar waren, is dit niet van toepassing. De aanbevelingen bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* DPP-4-remmers verlagen het HbA<sub>1c</sub> met circa 7-9 mmol/mol. [306](#) De dosis kan in tegenstelling tot bij insuline niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden. Op grond van het werkingsmechanisme is het waarschijnlijk dat toevoeging van een DPP-4-remmer aan basaal insuline gepaard gaat met een lager risico op hypoglykemie in vergelijking tot het toevoegen van bolusinsuline. Of het toevoegen van een DPP-4-remmer in vergelijking met toevoeging van bolusinsuline gunstiger is voor het effect op het lichaamsgewicht, is onduidelijk. In de review van Palmer wordt geen klinisch relevant verschil in gewichtsverandering gevonden. [324](#) Het is echter niet uitgesloten dat als in het beloop van de ziekte hogere doseringen (bolus)insuline worden gegeven, verdere gewichtstoename het gevolg kan zijn. In een review en meta-analyse van Lasserson werd gevonden dat bolusinsuline een extra gewichtstoename van 1,9 kg (95%-BI 0,8 tot 2,9 kg) gaf ten opzichte van basaal insuline, al was er wel variatie in de gevonden gewichtstoename tussen zes onderzoeken ( $I_m^2 = 85\%$ ). [325](#) Zowel uit oogpunt van gezondheidsrisico's als kwaliteit van leven en motivatie van de patiënt (therapietrouw) is behoud van een constant lichaamsgewicht wenselijk. Veiligheidsonderzoeken tonen dat sitagliptine, saxagliptine en alogliptine ten opzichte van placebo op de middellange termijn (mediane follow-upduur maximaal 3,3 jaar) veilig zijn ten aanzien van de sterfte. Er zijn echter aanwijzingen dat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen (bij gebruik van saxagliptine) en op pancreatitis bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of risicofactoren hiervoor (de populatie waarin dit onderzocht is) verhoogd is. DPP-4-remmers zijn sinds 2007 op de markt. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om een bijwerking als pancreascarcinoom goed te onderzoeken, als gevolg van een latentietijd van jaren. De dosering van sitagliptine, vildagliptine en saxagliptine moet bij een eGFR < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gehalveerd worden; aanpassing van de dosering van linagliptine is bij een eGFR > 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> niet nodig. Kortwerkend insuline is sinds 1994 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten (vooralsnog) onvoldoende aangetoond.
- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van DPP-4-remmers zijn vergelijkbaar met de kosten die verbonden zijn aan behandeling met bolusinsuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: sitagliptine 100 mg, 30 stuks (1 dd 100 mg) € 41,23; Insuline lispro 100 E/ml, 3 ml: € 7,20; bij een gebruik van 40 E/ dag: € 28,80). Bij gebruik van insuline moeten echter ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosestrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40 /dag (€ 12,00/maand) vanuit de basisverzekering vergoed bij eenmaal daags insuline; bij viermaal daags insuline zijn de kosten maximaal vier keer hoger. Daarnaast moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen. Vergoeding van DPP-4-remmers is aan bepaalde voorwaarden verbonden. DPP-4-remmers worden anno 2018 niet in combinatie met insuline vergoed (bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-4-2018).

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: gewichtstoename en hypoglykemieën zijn demotiverende bijwerkingen; veel patiënten zullen een behandeling verkiezen die deze bijwerkingen niet heeft, ook al is het effect beperkt. Daarnaast is behandeling met een DPP-4-remmer in veel opzichten eenvoudiger dan behandeling met meermaal daags insuline, zeker als het om verschillende soorten en doseringen gaat. DPP-4-remmers hebben een vaste dosering en kunnen meestal onafhankelijk van de maaltijd worden genomen. Behandeling vergt geen extra glucosecontrole en patiënten hoeven niet te rekenen met koolhydraten of dosering van insuline, terwijl de dosering van bolusinsuline steeds moet worden ingesteld. Dat betekent ook een kans op doseringsfouten en op verwisselingen van verschillende soorten insulinepreparaten. Bovendien moet de patiënt bij een basaal bolusregime vaker injecteren. Het is van belang dat de patiënt (of mantelzorger) in staat is om dit uit te voeren en de patiënt hiertoe gemotiveerd is.

Op basis van vooral de mate van bloedglucoseverlagende effectiviteit en de langetermijnveiligheid, heeft intensivering van de insulinebehandeling de voorkeur boven behandeling met een DPP-4-remmer als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (middel)langwerkende insuline.

Gezien de voordelen van het gebruiksgemak en het gunstige bijwerkingenprofiel (vooral de kleinere kans op hypoglykemie) kan bij patiënten met een lichte ontregeling ( $HbA_{1c} < 15$  mmol/mol boven de streefwaarde) bij wie het intensiveren van de insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar is wegens factoren als leeftijd, comorbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot zelfcontroles, behandeling met DPP-4-remmers overwogen worden. Ook indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), kan behandeling met DPP-4-remmers een optie zijn. Evalueer in dat geval de behandeling na zes maanden; beoordeel op deze momenten of de behandeling met DPP-4-remmers voldoende effectief is. Stop de behandeling en heroverweeg behandeling met bolusinsuline (alternatief: GLP-1-receptoragonist) indien na zes maanden de individuele  $HbA_{1c}$ -streefwaarde niet bereikt is. Overweeg bij onvoldoende ervaring met het toevoegen van een DPP-4-remmer aan basaal insuline, de patiënt naar de internist te verwijzen. Omdat het glucoseverlagende effect van DPP-4-remmers beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie ( $HbA_{1c} \geq 15$  mmol/mol boven de individuele streefwaarde) het toevoegen van bolusinsuline de voorkeur boven behandeling met DPP-4-remmers (of GLP-1-receptoragonisten).

Alogliptine is niet op de markt in Nederland. De veiligheid van vildagliptine is niet onderzocht in een voor dat doel opgezet grootschalig onderzoek en de resultaten van een dergelijk veiligheidsonderzoek naar linagliptine zijn momenteel nog niet gepubliceerd. Behandeling met saxagliptine wordt niet aanbevolen, omdat de kans op ziekenhuisopname in verband met hartfalen mogelijk verhoogd is.

Wees terughoudend met DPP-4-remmers bij patiënten met in de voorgeschiedenis pancreatitis.

### **Aanbeveling**

Schakel over op een tweemaal daags schema mixinsuline of een schema met snel-/kortwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met middellangwerkende insuline voor het slapengaan (basaal bolusregime) als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (middel) langwerkende insuline.

Behandeling met een DPP-4-remmer (bij een HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de streefwaarde) kan een alternatief zijn als het intensiveren van de insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar is wegens factoren als leeftijd, comorbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot zelfcontroles. Ook indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), kan behandeling met DPP-4-remmers overwogen worden.

## GLP-1-receptoragonisten: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een GLP-1-receptoragonist of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1dd insuline + GLP-1-receptoragonist versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

- GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline, beide toegevoegd aan eenmaal daags langwerkend insuline, zijn waarschijnlijk even effectief in het verlagen van het HbA<sub>1c</sub> (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten resulteren mogelijk in een afname van het lichaamsgewicht, terwijl behandeling met bolusinsuline mogelijk tot een stijging van het lichaamsgewicht leidt (kwaliteit van bewijs laag).
- GLP-1-receptoragonisten gaan waarschijnlijk gepaard met een lagere kans op een symptomatische hypoglykemie dan basaal bolusinsuline. Het is onzeker of er verschillen zijn in het optreden van ernstige hypoglykemie tussen GLP-1-receptoragonisten en bolusinsuline (kwaliteit van bewijs redelijk).
- GLP-1-receptoragonisten leiden vaker tot gastro-intestinale bijwerkingen dan bolusinsuline (kwaliteit van bewijs hoog).
- Het is onzeker hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot bolusinsuline wat betreft het optreden van ernstige bijwerkingen en kwaliteit van leven (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet (voldoende) onderzocht hoe GLP-1-receptoragonisten zich verhouden tot bolusinsuline voor sterfte, cardiovasculaire morbiditeit, microvasculaire morbiditeit en ziekenhuisopnames.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs*: de kwaliteit van het bewijs voor het onderzoek waarin GLP-1-receptoragonisten worden vergeleken met basaal bolusinsuline, bij patiënten bij wie de glykemische instelling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonylureumderivaat) en basaal insuline onvoldoende is, varieert van zeer laag tot hoog.
- *Balans tussen voor- en nadelen*: over het algemeen lijken GLP-1-receptoragonisten qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als eenmaal daags insuline bij behandeling gedurende 26 weken. GLP-1-receptoragonisten leiden tot een gemiddelde reductie van 1118 mol/mol van het HbA<sub>1c</sub>. [307 308](#) Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden.

Hypoglykemie kwam weinig voor in de beschreven onderzoeken. Lichte of matige hypoglykemie kwam minder frequent voor bij gebruik van een GLP-1-receptoragonist dan bij bolusinsuline. Dit verschil is mogelijk overschat doordat blindering ontbreekt en omdat er in de bolusinsulinegroep sprake was van een intensievere zelfcontrole van glucose. Ernstige hypoglykemie kwam in beide behandelgroepen niet of nauwelijks voor.

GLP-1-receptoragonisten gaan gepaard met gewichtsreductie (gemiddelde afname 0,6-2,8 kg in 26-30 weken), terwijl bolusinsuline tot een lichte gewichtstoename (0,8-2,1 kg) leidt.

GLP-1-receptoragonisten zijn sinds 2006 op de markt. Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van GLP-1-receptoragonisten toont een verhoogd risico op gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken en diarree). Deze treden vooral in de eerste weken tot maanden van de behandeling op en zijn vaak van voorbijgaande aard. Een klein deel van de patiënten stopt in verband met deze bijwerkingen met de behandeling. Ook huidreacties bij de injectieplaats kunnen zo overheersend zijn dat patiënten de behandeling staken.

In het beschikbare onderzoek zijn er aanwijzingen gevonden voor een mogelijke toename van galaandoeningen (cholecystolithiasis, cholecystitis, cholangitis). Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor ernstige bijwerkingen op de lange termijn. De gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om bijwerkingen als maligniteit goed te onderzoeken. Het is op dit moment onvoldoende duidelijk of GLP-1-receptoragonisten gepaard gaan met een verhoogd risico op retinopathie, medullair schildklieren pancreascarcinoom (zie [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#)).

Kortwerkend insuline is sinds 1996 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van beide middelen is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten (vooralsnog) onvoldoende aangetoond. GLP-1-receptoragonisten verbeterden in één onderzoek de patiënttevredenheid en kwaliteit van leven ten opzichte van bolusinsuline, maar de verschillen zijn erg klein en waarschijnlijk niet klinisch relevant.

- *Beschikbare middelen*: de directe kosten van behandeling met GLP-1-receptoragonisten zijn hoger dan die van behandeling met bolusinsuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 6-3-2017, kosten per maand: liraglutide 6 mg/ml, spuit 3 ml; bij gebruik 1,2 mg/dag: € 101,97; 1,8 mg/dag: € 152,96); exenatide 2 mg/week, 4 stuks € 104,84; Insuline lispro 100 E/ ml, 3 ml: € 7,20, bij een gemiddeld gebruik van 40 E/dag: € 28,80). Bij gebruik van bolusinsuline moeten ook extra kosten van glucosestrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40/dag (€ 12,00/maand) vanuit de basisverzekering vergoed bij eenmaal daags insuline; bij viermaal daags insuline zijn de kosten maximaal vier keer hoger; daarnaast moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen.

GLP-1-receptoragonisten worden momenteel alleen onder voorwaarden vergoed. Alleen patiënten met een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> die metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat) en minstens drie maanden basaal insuline (optimaal getitreerd) gebruiken, en daarmee onvoldoende gereguleerd zijn, komen in aanmerking voor vergoeding (<http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 21-8-2018).

- **Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:** gewichtstoename en hypoglykemieën zijn demotiverende bijwerkingen; veel patiënten zullen een behandeling verkiezen die deze bijwerkingen niet heeft, ook al is het effect beperkt. Daarnaast is behandeling met een GLP-1-receptoragonist in veel opzichten eenvoudiger dan behandeling met meermaal daags insuline, zeker als het om verschillende soorten en doseringen gaat. GLP-1-receptoragonisten hebben een vaste dosering en kunnen meestal onafhankelijk van de maaltijd worden genomen. Behandeling hiermee vergt geen extra glucosecontrole en patiënten hoeven niet te rekenen met koolhydraten of dosering van insuline, terwijl de dosering van bolusinsuline steeds moet worden ingesteld. Dat betekent ook een kans op doseringsfouten en op verwisselingen van verschillende soorten insulinepreparaten. Daarnaast kan de mogelijkheid van een wekelijkse toedieningsfrequentie (exenatide, dulaglutide) voor sommige patiënten een voordeel zijn.

Op basis van vooral de mate van bloedglucoseverlagende effectiviteit en de langetermijnveiligheid heeft intensivering van de insulinebehandeling de voorkeur boven behandeling met een GLP-1-receptoragonist als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (middel)langwerkend insuline.

Gezien de voordelen ten aanzien van het gebruiksgemak, het gunstige effect op het gewicht en de kleinere kans op hypoglykemie kan bij patiënten met een BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> en een lichte ontregeling (HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de streefwaarde) bij wie het intensiveren van de insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar is wegens factoren als leeftijd, comorbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot zelfcontroles, behandeling met GLP-1-receptoragonisten overwogen worden. Ook indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), kan behandeling met GLP-1-receptoragonisten een optie zijn. Evalueer in dat geval de behandeling na zes maanden; beoordeel op deze momenten of de behandeling met GLP-1-receptoragonisten voldoende effectief is. Stop de behandeling en heroverweeg behandeling met bolusinsuline indien na zes maanden de individuele HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereikt is.

Omdat het glucoseverlagende effect van GLP-1-receptoragonisten beperkt is, heeft in geval van een slechte glucoseregulatie (HbA<sub>1c</sub>  $\geq 15$  mmol/mol boven de individuele streefwaarde) het toevoegen van bolusinsuline de voorkeur boven behandeling met GLP-1-receptoragonisten.

De resultaten van cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken naar dulaglutide zijn momenteel nog niet gepubliceerd. Semaglutide is anno 2018 niet op de markt in Nederland.

Start geen GLP-1-receptoragonist bij patiënten met een BMI < 30 kg/m<sup>2</sup>, patiënten met pancreatitis of maligniteiten in pancreas of schildklier in de voorgeschiedenis of bij een sterk verhoogd risico op deze aandoeningen. Wees zeer terughoudend met GLP-1-receptoragonisten bij patiënten met bekende (diabetische) gastroparese, ernstige leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of ernstig hartfalen.

### **Aanbeveling**

Schakel over op een tweemaal daags schema mixinsuline of een schema met snel-/kortwerkende insuline vóór de hoofdmaaltijd(en) gecombineerd met middellangwerkende insuline voor de nacht (basaal bolusregime) als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags (middel)langwerkende insuline.

Behandeling met een GLP-1-receptoragonist (bij een HbA<sub>1c</sub> < 15 mmol/mol boven de



streefwaarde) kan een alternatief zijn bij een BMI  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup> als het intensiveren van de insulinebehandeling moeilijk uitvoerbaar is wegens factoren als leeftijd, comorbiditeit, leefstijl en/of niet in staat zijn tot zelfcontroles. Ook indien het vermijden van hypoglykemieën van groot belang is (bijvoorbeeld bij beroepsmatige verkeersdeelnemers), kan behandeling met GLP-1-receptoragonisten overwogen worden.

---

## Detail nr. 35 Acarbose

---

### Acarbose: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of acarbose?

*Vergelijking: metformine + acarbose versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.


#### Conclusie

Het is onzeker hoe acarbose zich verhoudt tot sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op de behandeling met metformine (kwaliteit van bewijs zeer laag).

#### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* het is onvoldoende onderzocht hoe acarbose zich verhoudt ten opzichte van sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op metformine.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* aan de hand van onderzoek waarin monotherapie acarbose met monotherapie sulfonylureumderivaten is vergeleken, kunnen de vooren nadelen van deze twee middelen ten opzichte van elkaar indirect worden gewogen. Uit de meta-analyse van Palmer blijkt dat er geen verschillen zijn tussen alfa-glucosidaseremmers (acarbose, voglibose of miglitol) en sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaten (totale en cardiovasculaire) sterfte (1 RCT, n = 272) en HbA<sub>1c</sub> (9 RCT's, n = 468). [324](#) Er is wel een verschil ten gunste van de alfa-glucosidaseremmers op de uitkomstmaten hypoglykemie (3 RCT's, n = 384; OR 7,45; 95%-BI 4,04 tot 13,71) en gewicht (3 RCT's, n = 153; OR 0,31; 95%-BI 0,04 tot 0,57). [324](#) De onderzochte sulfonylureumderivaten waren glibepiride, glibenclamide en gliclazide. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonylureumderivaten, onder andere ten aanzien van hypoglykemie, heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie [Stap 2 Sulfonylureumderivaten](#) en [Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten](#)). Het is onvoldoende bekend hoe acarbose zich verhoudt tot gliclazide. Ook kunnen op basis van bovenstaande resultaten geen harde conclusies worden getrokken over de effectiviteit van deze middelen in de combinatie met metformine. Acarbose leidt in de eerste maanden van het gebruik frequent tot gastro-intestinale klachten (flatulentie, buikpijn en diarree). Deze bijwerkingen zijn mogelijk deels te voorkomen door het middel langzaam op te hogen.
- *Beschikbare middelen:* acarbose is aanzienlijk duurder dan sulfonylureumderivaten (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg): € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg): € 2,63; acarbose 100 mg 45 stuks (3 dd 50 mg): € 9,78, 180 stuks (3 dd 200 mg): € 39,11).



- 
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: een nadeel van acarbose is dat dit middel driemaal daags gedoseerd moet worden; sulfonylureumderivaten kunnen ook eenmaal daags gedoseerd worden (bijv. gliclazide 30 mg (mga)). Veel mensen geven de voorkeur aan een eenmaal daagse dosering, wat ook de therapietrouw bevordert.

Op grond van deze overwegingen, met name het gunstige bijwerkingenprofiel en de lagere kosten, hebben sulfonylureumderivaten de voorkeur boven acarbose als tweede stap in de behandeling, indien met metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

Alleen indien men met de middelen uit het stappenplan op grond van contra-indicaties of bijwerkingen niet uitkomt, kan behandeling met acarbose of een van de overige middelen (repaglinide, pioglitazon, SGLT-2-remmers) overwogen worden. 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. Acarbose heeft hierbij, op grond van de langetermijnveiligheid, de voorkeur boven repaglinide, pioglitazon en SGLT-2-remmers. [Tabel x14](#) kan als hulpmiddel dienen.

### **Aanbeveling**

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven acarbose als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladvisering en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

---

## Detail nr. 36 SGLT2-remmers

---

### Veiligheid van SGLT-2-remmers

#### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van SGLT-2-remmers tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, genitale infecties, urineweginfecties, fracturen en (bijwerkingen gerelateerd aan) volumedepletie dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

SGLT-2-remmers lijken niet te leiden tot een toegenomen sterfte aan alle oorzaken, cardiovasculaire sterfte, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen, urineweginfecties en fracturen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen, al is een verhoogd risico op beroerte, urineweginfecties en fracturen niet uit te sluiten. SGLT-2-remmers verhogen de kans op genitale (mycotische) infecties in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

SGLT-2-remmers lijken de kans op (bijwerkingen gerelateerd aan) volumedepletie te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen. Daarnaast is er mogelijk een verhoogd risico op (euglykemische) ketoacidose en amputaties van de onderste ledematen.

### SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonyleureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline of een SGLT-2-remmer?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonyleureumderivaat) + SGLT-2-remmer versus metformine (+ sulfonyleureumderivaat) + 1 dd insuline.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

Op basis van indirecte vergelijkingen (netwerkm-meta-analyse):



- SGLT-2-remmers gaan waarschijnlijk minder vaak gepaard met hypoglykemie in vergelijking tot insuline glargine, beide in aanvulling op metformine (duale therapie) (kwaliteit van bewijs redelijk).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen ten aanzien van hypoglykemie in aanvulling op de behandeling met metformine en een sulfonyleureumderivaat (triple therapie) (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is onzeker hoe SGLT-2-remmers zich verhouden tot NPH-insuline of langwerkende insulineanalogen in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonyleureumderivaat) ten aanzien van de andere uitkomsten (sterfte, macroen microvasculaire complicaties, HbA<sub>1c</sub>, gewicht, kwaliteit van leven, ziekenhuisopnames en overige bijwerkingen) (kwaliteit van bewijs zeer laag).

### **Van bewijs naar aanbeveling**

- *Kwaliteit van bewijs:* directe vergelijkingen tussen SGLT-2-remmers en eenmaal daags insuline, in aanvulling op de behandeling met metformine (al dan niet in combinatie met een sulfonyleureumderivaat), ontbreken.  
Er zijn alleen indirecte vergelijkingen mogelijk; de kwaliteit van het bewijs voor deze bevindingen is zeer laag.

- *Balans tussen voor- en nadelen:* de netwerkmeta-analyse toont nauwelijks significante verschillen tussen de twee behandelregimes. Op basis van onderzoek waarin de middelen vergeleken worden met placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen is bekend dat SGLT-2-remmers gepaard gaan met gewichtsreductie, terwijl langwerkende insuline tot een lichte gewichtstoename leidt. Daarnaast gaat langwerkende insuline gepaard met een kleine kans op hypoglykemie en is de kans hierop bij SGLT-2-remmers zeer klein. SGLT-2-remmers verlagen het HbA<sub>1c</sub> met circa 7-9 mmol/mol. [321](#) [322](#) De dosis kan niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden.

Eén cardiovasculair veiligheidsonderzoek (EMPA-REG OUTCOME) toont dat empagliflozine op de middellange termijn (observatieperiode: drie jaar) ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van empagliflozine ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire sterfte. Een ander cardiovasculair veiligheidsonderzoek (CANVAS/CANVAS-R) toont dat canagliflozine op de middellange termijn ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren daarvoor. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van canagliflozine ten opzichte van placebo op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. Bij uitsplitsen van deze uitkomstmaat was geen van de effecten significant. De kans op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen was significant verlaagd ten gunste van canagliflozine. Alvorens hier conclusies aan te verbinden is het wenselijk om de resultaten eerst te bevestigen in verder onderzoek, bij voorkeur door middel van directe ('head-to-head')-vergelijkingen (zie detail *Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers* hieronder).

Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van SGLT-2-remmers toont een verhoogd risico op genitale infecties en een verhoogd risico op amputaties van de onderste ledematen (bij canagliflozine). Daarnaast is er mogelijk een verhoogd risico op urineweginfecties, volumedepletie en (euglykemische) ketoacidose (zie detail *Veiligheid van SGLT-2-remmers* hierboven).

Canagliflozine werd in 2013 geregistreerd en empagliflozine en dapagliflozine in 2014; de gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om bijwerkingen als beroerte en maligniteit goed te onderzoeken. De veiligheid op lange termijn is dan ook onbekend. SGLT-2-remmers zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in verband met een verminderde werkzaamheid en een vergrote kans op bijwerkingen. [281](#) NPH-insuline is sinds 1950 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen.

- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van SGLT-2-remmers zijn in grote lijnen vergelijkbaar met die van de kosten die verbonden zijn aan behandeling met eenmaal daags (middel)langwerkende insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: empagliflozine 10 mg 30 stuks (1 dd 10 mg): € 47,47; 25 mg 30 stuks (1 dd 25 mg): € 50,31; Insulatard 100 E/ ml, 3 ml: € 6,04; bij een gebruik van 40 E/dag: € 24,16). Bij gebruik van NPH-insuline moeten echter ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosetrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40 /dag (€ 12,00/maand) vanuit de basisverzekering vergoed; daarnaast moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen). Momenteel worden SGLT-2-remmers alleen onder voorwaarden vergoed (bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-04-2018).

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: een voordeel van SGLT-2-remmers ten opzichte van eenmaal daags insuline is de orale toedieningsvorm en het ontbreken van de noodzaak tot zelfcontrole.

Ondanks voordelen voor het gebruiksgemak en het gunstige effect op het gewicht ten opzichte van insuline is er momenteel onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT-2-remmers op de lange termijn. Er zijn onvoldoende resultaten bekend van langetermijnonderzoek en de middelen zijn korter dan vijf jaar op de markt.

Op basis van deze overwegingen heeft behandeling met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) vooralsnog de voorkeur boven behandeling met SGLT-2-remmers indien met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

Alleen indien men met de middelen uit het stappenplan op grond van contra-indicaties of bijwerkingen niet uitkomt, kan behandeling met de SGLT-2-remmers of een van de overige middelen (acarbose, repaglinide, pioglitazon) overwogen worden. 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. Acarbose heeft hierbij, op grond van de langetermijnveiligheid, de voorkeur boven repaglinide, pioglitazon en SGLT-2-remmers. [Tabel x14](#) kan als hulpmiddel dienen.

### **Aanbeveling**

Behandeling met (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur boven behandeling met SGLT-2-remmers indien met leefstijladviesing, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

## **SGLT-2-remmers: plaatsbepaling stap 4 van de behandeling**

### **Uitgangsvraag**

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine (met of zonder sulfonylureumderivaat) en basaal insuline: toevoeging van een SGLT-2-remmer of toevoeging van kortwerkend (bolus)insuline?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline + SGLT-2-remmer versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + intensivering insulineregime (basaal bolusinsuline).*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### **Conclusie**

Er zijn geen onderzoeken gevonden die aan de selectiecriteria voldeden. Indirecte vergelijkingen toonden geen verschillen tussen basaal bolusinsuline en SGLT-2-remmers, beide toegevoegd aan metformine en een sulfonylureumderivaat, op het optreden van hypoglykemieën, lichaamsgewicht, sterfte aan alle oorzaken of cardiovasculaire sterfte. De aanbevelingen bij de uitgangsvraag zijn gebaseerd op overwegingen van de werkgroep.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* omdat er geen onderzoeken beschikbaar waren, is dit niet van toepassing.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* SGLT-2-remmers verlagen het HbA<sub>1c</sub> met circa 7-9 mmol/mol. [321](#) [322](#) De dosis kan in tegenstelling tot bij insuline niet opgehoogd worden. Insuline kan worden opgetitreerd, waardoor een sterkere HbA<sub>1c</sub>-daling bewerkstelligd kan worden. Op grond van het werkingsmechanisme is het waarschijnlijk dat toevoeging van een SGLT-2-remmer aan basaal insuline gepaard gaat met een lager risico op hypoglykemie in vergelijking met het toevoegen van bolusinsuline.

Van een SGLT-2-remmer kan in vergelijking tot bolusinsuline worden verwacht dat de effecten op het gewicht op termijn gunstiger zijn. In de review van Palmer wordt geen klinisch relevant verschil in gewichtsverandering gevonden. [324](#) Het is niet uitgesloten dat als in het beloop van de ziekte hogere doseringen (bolus)insuline worden gegeven, verdere gewichtstoename het gevolg kan zijn. In een review en meta-analyse van Lasserson [325](#) werd gevonden dat bolusinsuline een extra gewichtstoename van 1,9 kg (95%-BI 0,8 tot 2,9 kg) gaf ten opzichte van basaal insuline, al was er wel variatie in de gevonden gewichtstoename tussen zes onderzoeken ( $I_m^2 = 85\%$ ).

Eén cardiovasculair veiligheidsonderzoek (EMPA-REG OUTCOME) toont dat empagliflozine op de middellange termijn (observatieperiode: drie jaar) ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van empagliflozine ten opzichte van placebo op de cardiovasculaire sterfte. Een ander cardiovasculair veiligheidsonderzoek CANVAS/CANVAS-R toont dat canagliflozine op de middellange termijn ten opzichte van placebo veilig is ten aanzien van de sterfte en macrovasculaire morbiditeit in de onderzochte populatie met een cardiovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis of meerdere risicofactoren daarvoor. In dit onderzoek wordt daarnaast een gunstig effect gezien van canagliflozine ten opzichte van placebo op de samengestelde uitkomstmaat cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte. Bij uitsplitsing van deze uitkomstmaat was geen van de effecten significant. De kans op ziekenhuisopname als gevolg van hartfalen was significant verlaagd ten gunste van canagliflozine. Alvorens hier conclusies aan te verbinden, is het wenselijk om de resultaten eerst te bevestigen in verder onderzoek, bij voorkeur door middel van directe ('head-to-head'-) vergelijkingen (zie detail *Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers* hieronder).

Het beschikbare onderzoek naar bijwerkingen van SGLT-2-remmers toont een verhoogd risico op genitale infecties en op amputaties van de onderste ledematen (bij canagliflozine). Daarnaast is er mogelijk een verhoogd risico op urineweginfecties en volumedepletie en (euglykemische) ketoacidose (zie detail *Veiligheid van SGLT-2-remmers* hierboven).

Canagliflozine werd in 2013 geregistreerd en empagliflozine en dapagliflozine in 2014; de gemiddelde follow-upduur van het gerandomiseerde onderzoek is te kort om bijwerkingen als beroerte en maligniteit goed te onderzoeken. De veiligheid op lange termijn is dan ook niet bekend. SGLT-2-remmers zijn gecontra-indiceerd bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in verband met een verminderde werkzaamheid en een vergrote kans op bijwerkingen.

Kortwerkend insuline is sinds 1994 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen.

- *Beschikbare middelen:* de directe kosten van SGLT-2-remmers zijn vergelijkbaar met de kosten die verbonden zijn aan behandeling met bolusinsuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: empagliflozine 10 mg 30 stuks (1 dd 10 mg): € 47,47; 25 mg 30 stuks (1 dd 25 mg): € 50,31; Insuline lispro 100 E/ml, 3 ml: € 7,20; bij een gebruik van 40 E/dag: € 28,80). Bij gebruik van insuline moeten ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosetrips en naaldjes worden meegewogen. Hiervoor wordt anno 2018 € 0,40/dag (€ 12,00/maand) vanuit de basisverzekering vergoed bij eenmaal daags insuline; bij viermaal daags insuline zijn de kosten maximaal vier keer hoger. Ook moet eventueel benodigde thuiszorg worden meegewogen.

Vergoeding van SGLT-2-remmers is aan bepaalde voorwaarden verbonden. SGLT-2-remmers worden anno 2018 niet in combinatie met insuline vergoed

(bron: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>, geraadpleegd 10-4-2018).

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* gewichtstoename en hypoglykemieën zijn demotiverende bijwerkingen; veel patiënten zullen een behandeling verkiezen die deze bijwerkingen niet heeft, ook al is het effect beperkt. Daarnaast is behandeling met een SGLT-2-remmer in veel opzichten eenvoudiger dan behandeling met meermaal daags insuline, zeker als het om verschillende soorten en doseringen gaat. SGLT-2-remmers hebben een vaste dosering en kunnen meestal onafhankelijk van de maaltijd worden genomen. Behandeling hiermee vergt geen extra glucosecontrole en patiënten hoeven niet te rekenen met koolhydraten of dosering van insuline, terwijl de dosering van bolusinsuline steeds moet worden ingesteld. Dat betekent ook een kans op doseringsfouten en op verwisselingen van verschillende soorten insulinepreparaten. Bovendien moet de patiënt bij een basaal bolusregime vaker injecteren. Het is van belang dat de patiënt (of mantelzorger) in staat is om dit uit te voeren en de patiënt hiertoe gemotiveerd is.

Ondanks voordelen ten aanzien van het gebruiksgemak en het gunstige effect op het gewicht ten opzichte van insuline, is er momenteel onvoldoende duidelijkheid over de veiligheid van SGLT-2-remmers op de lange termijn. Er zijn onvoldoende resultaten bekend van langetermijnonderzoek en de middelen zijn korter dan vijf jaar op de markt.

Op basis van deze overwegingen heeft intensivering van de insulinebehandeling de voorkeur boven behandeling met SGLT-2-remmers als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags langwerkend insuline.

### **Aanbeveling**

Intensivering van de insulinebehandeling heeft de voorkeur boven behandeling met een SGLT-2-remmer als de glykemische instelling onvoldoende blijft met metformine (al dan niet gecombineerd met een sulfonylureumderivaat) en eenmaal daags NPH-insuline.

## **Plaatsbepaling (cardiovasculaire) veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers**

Sinds een aantal jaar heeft de Food and Drug Administration (FDA) het verplicht gesteld om bij nieuwe bloedglucoseverlagende middelen cardiovasculaire veiligheidsonderzoeken te verrichten indien cardiovasculaire veiligheid niet afdoende aannemelijk is gemaakt. Deze

veiligheidsonderzoeken worden uitgevoerd bij middelen waarvan de effectiviteit voor wat betreft HbA<sub>1c</sub>-daling (een klinisch minder relevant eindpunt) al is aangetoond, maar waarvan nog onduidelijk is of deze middelen geen toename van cardiovasculaire gebeurtenissen en sterfte veroorzaken. Aanleiding hiervoor was de bevinding dat rosiglitazon, toen het al enkele jaren op de markt was, gepaard bleek te gaan met een verhoogd risico op myocardinfarct en overlijden. Deze veiligheidsonderzoeken zijn zogenaamde non-inferioriteitsonderzoeken: het nieuwe bloedglucoseverlagende middel wordt vergeleken met placebo op cardiovasculaire eindpunten en sterfte, terwijl de streefwaarde van het HbA<sub>1c</sub> in beide onderzoekarmen min of meer gelijk is. De conclusies uit dit type onderzoek laten dus een uitspraak toe over de veiligheid van het nieuwe middel op cardiovasculaire eindpunten en sterfte in de zin dat het nieuwe middel niet slechter presteert dan placebo. Daarentegen kan op basis van inferioriteitsonderzoek over het algemeen geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit van het nieuwe middel ten opzichte van placebo in verlaging van cardiovasculaire gebeurtenissen of sterfte, tenzij dit expliciet in het onderzoeksdesign is benoemd. Een aandachtspunt over de veiligheid in het algemeen is dat de meeste veiligheidsonderzoeken een beperkte onderzoeksduur hebben.

Van de DPP-4-remmers werden alogliptine (EXAMINE), sitagliptine (TECOS) en saxagliptine (SAVOR-TIMI 53) in veiligheidsonderzoek onderzocht. [317](#) [318](#) [319](#) Van de GLP-1-receptoragonisten die in Nederland geregistreerd zijn, werden lixisenatide (ELIXA), liraglutide (LEADER) en exenatide (EXSCEL) onderzocht. [308](#) [307](#) [320](#) Van de SGLT-2-remmers zijn de resultaten van de veiligheidsonderzoeken naar empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME) en canagliflozine (CANVAS en CANVAS-R) gepubliceerd. [321](#) [322](#)

De resultaten van deze onderzoeken worden besproken in de noten over bijwerkingen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers (zie [DPP4-remmers \(alleen op indicatie\)](#), [GLP1-agonisten \(alleen op indicatie\)](#), [SGLT2-remmers](#)).

Deze onderzoeken zijn alle uitgevoerd in een onderzoekspopulatie met een verhoogd cardiovasculair risico. Zo zijn in de EMPA-REG OUTCOME-trial alleen patiënten met aangetoond cardiovasculair lijden (zoals een myocardinfarct, beroerte of perifere arterieel vaatlijden) geïncludeerd, in de ELIXA- en EXAMINE-trials alleen patiënten met een recent acuut coronair syndroom en in CANVAS/CANVAS-R alleen patiënten met symptomatisch atherosclerotisch vaatlijden óf leeftijd  $\geq$  50 jaar en minimaal twee cardiovasculaire risicofactoren.

In de EMPA-REG OUTCOME, LEADER en EXSCEL lijken de behandelgroepen niet alleen niet-inferieur (veilig) ten opzichte van placebo, maar scoren de behandelgroepen op enkele uitkomstmaten beter dan de placebogroepen. Zo wordt er in de EMPA-REG OUTCOME een risicoreductie gevonden van de cardiovasculaire sterfte en een niet-significante reductie van het acute myocardinfarct; er is echter sprake van een niet-significante toename van het risico op beroerte. De uitkomsten zijn inconsistent, daarnaast hebben ze brede betrouwbaarheidsintervallen en zijn ze vaak niet klinisch relevant. Gezien de geringe HbA<sub>1c</sub>-dalingen in de behandelgroepen ten opzichte van de placebogroepen kan een eventuele toegevoegde waarde op cardiovasculaire eindpunten onmogelijk verklaard worden door de betere glucoseregulatie. Daarom is het waarschijnlijker dat de resultaten ofwel op toeval berusten of op een ander mechanisme, bijvoorbeeld een diuretisch effect.

Ook is het de vraag in hoeverre de resultaten op de Nederlandse eerstelijns populatie van toepassing zijn. In Nederland heeft maximaal 38% van de patiënten met diabetes mellitus type 2 een cardiovasculaire aandoening. [90](#)





Een onderzoek uitgevoerd in de eerst lijn in Engeland becijferde dat ongeveer 16% van de diabetespatiënten zou hebben voldaan aan de inclusiecriteria van de EMPA-REG OUTCOME study. [323](#) Indien een gunstig effect wordt gevonden op een cardiovasculaire uitkomstmaat in de onderzochte, cardiovasculair belaste, populatie, is het niet duidelijk of dit effect ook van toepassing is op de gangbare eerstelijns populatie.

In de afzonderlijke noten zijn overigens conclusies getrokken over de gehele eerstelijns diabetespopulatie, waarbij de kwaliteit van bewijs is afgewaardeerd vanwege indirect bewijs; als de kwaliteit van bewijs voor een specifieke (bijvoorbeeld cardiovasculair belaste) populatie hoger is, dan is dit apart aangegeven. Daarnaast kunnen op basis van deze onderzoeken geen uitspraken worden gedaan over de veiligheid op de lange termijn, aangezien de mediane follow-upduur in de verschillende onderzoeken tussen de 3,1 en 3,8 jaar varieert. Zo is er bijvoorbeeld onzekerheid over het optreden van retinopathie (GLP-1-receptoragonisten), maligniteiten (GLP-1-receptoragonisten, DPP-4-remmers) en ketoacidose (SGLT-2-remmers).

Daarom is het wenselijk om de resultaten te bevestigen in nader effectiviteitsonderzoek (bij voorkeur ten opzichte van de nu gangbare bloedglucoseverlagende behandeling, in een populatie die aansluit bij de Nederlandse eerstelijns populatie) en zijn definitieve conclusies over eventuele effectiviteit en langetermijnveiligheid van deze middelen voorbarig (zie voor een uitgebreidere verantwoording het deel [Totstandkoming en methoden](#) van deze standaard). Opgemerkt dient te worden dat de huidige aanbevelingen over metformine en sulfonylureumderivaten wat betreft de cardiovasculaire effectiviteit (en veiligheid) gebaseerd zijn op onderzoek van oudere datum met aanzienlijke methodologische beperkingen bij een geselecteerde patiëntengroep (bijv. UKPDS 34). [49](#) Omdat deze middelen inmiddels al tientallen jaren op de markt zijn en er veel ervaring is opgebouwd, wordt van deze middelen de langetermijnveiligheid aangenomen.

## Conclusie

De veiligheidsonderzoeken met DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten en SGLT-2-remmers zijn geschikt om uitspraken te doen over de veiligheid van deze middelen op korte en middellange termijn. Conclusies over eventuele effectiviteit op cardiovasculaire uitkomstmaten zijn op basis van deze onderzoeken voorbarig.

---

## Detail nr. 37 Pioglitazon

---

### Veiligheid van pioglitazon

#### Uitgangsvraag

Leidt het gebruik van pioglitazon tot meer sterfte (aan alle oorzaken en cardiovasculair), cardiovasculaire morbiditeit, carcinomen, gastro-intestinale bijwerkingen en andere bijwerkingen dan placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

Pioglitazon lijkt het risico op sterfte aan alle oorzaken, sterfte aan cardiovasculaire oorzaken, acuut coronair syndroom, beroerte of hartfalen niet te verhogen in vergelijking tot placebo, al kan een verhoogd risico niet op alle eindpunten worden uitgesloten. Het is onzeker hoe pioglitazon zich verhoudt tot andere bloedglucoseverlagende middelen op deze eindpunten.

Pioglitazon lijkt het risico op blaaskanker, pneumonie en fracturen enigszins te verhogen in vergelijking tot placebo of andere bloedglucoseverlagende middelen.

Pioglitazon lijkt nauwelijks effect te hebben op het optreden van diarree vergeleken met een sulfonylureumderivaat, maar leidt waarschijnlijk tot minder diarree en misselijkheid dan metformine. Vergelijkingen met andere bloedglucoseverlagende middelen zijn niet onderzocht.

### Pioglitazon, plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of pioglitazon?

*Vergelijking: metformine + pioglitazon versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

#### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Het is onzeker of er klinisch relevante verschillen zijn in macro- en microvasculaire morbiditeit, verandering HbA<sub>1c</sub>, gewicht, ziekenhuisopnames, hypoglykemieën, gastro-intestinale bijwerkingen en hartfalen tussen pioglitazon en een sulfonylureumderivaat, beide toegevoegd aan metformine bij patiënten die met alleen metformine de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet halen (kwaliteit van bewijs zeer laag).
- Het is niet onderzocht of er verschillen zijn tussen pioglitazon en sulfonylureumderivaten ten aanzien van de uitkomstmaten sterfte en kwaliteit van leven.

### **Van bewijs naar aanbeveling**

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het bewijs is zeer laag. De meeste RCT's zijn niet opgezet om de door de werkgroep vastgestelde uitkomstmaten te onderzoeken.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* over het algemeen lijkt pioglitazon qua reductie van het HbA<sub>1c</sub> even effectief als sulfonylureumderivaten. Ook lijkt er geen verschil te zijn wat betreft het effect op het gewicht. In de beschreven onderzoeken traden geen ernstige hypoglykemieën op. Niet-ernstige hypoglykemieën traden vaker op bij gebruik van sulfonylureumderivaten dan bij pioglitazon. De sulfonylureumderivaten waarmee vergeleken werd waren glipizide, glibenclamide en glimepiride. Op grond van voordelen ten opzichte van de andere sulfonylureumderivaten, onder andere ten aanzien van hypoglykemie, heeft gliclazide de voorkeur; bij dit middel komen hypoglykemieën weinig voor (zie [Stap 2 Sulfonylureumderivaten](#) en [Aandachtspunten bij behandeling met sulfonylureumderivaten](#)). Het is niet bekend hoe pioglitazon zich verhoudt tot gliclazide. Pioglitazon gaat mogelijk gepaard met een verhoogd risico op fracturen. Daarnaast is er onzekerheid over het voorkomen van blaaskanker, pneumonie en hartfalen bij gebruik van pioglitazon (zie detail Veiligheid van pioglitazon). Sulfonylureumderivaten zijn sinds 1956 op de markt en worden sindsdien op grote schaal voorgeschreven. De langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Daarnaast verminderen sulfonylureumderivaten mogelijk de kans op microvasculaire complicaties. Van zowel sulfonylureumderivaten als pioglitazon is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten niet aangetoond.
- *Beschikbare middelen:* de kosten van pioglitazon en sulfonylureumderivaten zijn vergelijkbaar (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: pioglitazon 30 mg, 15 stuks (15 mg 1 dd): € 0,61; 45 mg, 30 stuks (45 mg 1 dd): € 1,64; gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg): € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg): € 2,63). De vergoeding van pioglitazon is aan voorwaarden verbonden (zie: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/Bijlage2>).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* zowel pioglitazon als sulfonylureumderivaten kunnen eenmaal daags gedoseerd worden.

Op basis van vooral het mogelijk verhoogde risico op fracturen en onzekerheid over het optreden van ernstige bijwerkingen als blaaskanker, hartfalen en pneumonie heeft behandeling met sulfonylureumderivaten de voorkeur boven behandeling met pioglitazon indien met leefstijladviesing en metformine niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

### **Aanbeveling**

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven pioglitazon als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

## Pioglitazon: plaatsbepaling stap 3 van de behandeling

### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die met metformine en een sulfonylureumderivaat de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde niet bereiken: toevoeging van eenmaal daags (middel)langwerkende insuline of pioglitazon?

*Vergelijking: metformine (+ sulfonylureumderivaat) + pioglitazon versus metformine (+ sulfonylureumderivaat) + 1 dd insuline.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.

### Conclusie

Op basis van directe vergelijkingen:

- Insuline zou kunnen leiden tot een iets grotere, maar niet klinisch relevante HbA<sub>1c</sub>-daling en tot een iets kleinere, maar niet klinisch relevante toename van het gewicht in vergelijking tot pioglitazon. Daarnaast zouden er meer lichte hypoglykemieën kunnen optreden bij gebruik van insuline dan bij gebruik van pioglitazon (kwaliteit van bewijs laag).
- Er lijkt geen verschil te zijn in kwaliteit van leven tussen insuline en pioglitazon (kwaliteit van bewijs laag).
- Sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit, ziekenhuisopnames, ernstige hypoglykemieën en overige bijwerkingen traden niet op of werden niet onderzocht in de geïnccludeerde RCT's.

### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* de kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn slechts twee RCT's waarin pioglitazon vergeleken wordt met NPH-insuline als stap 3 in de behandeling van diabetes mellitus type 2 en één RCT waarin pioglitazon met een langwerkend insulineanaloog wordt vergeleken.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* er lijken geen verschillen tussen eenmaal daags langwerkend insuline en pioglitazon wat betreft het effect op het HbA<sub>1c</sub> en het gewicht. De kans op hypoglykemie is kleiner bij gebruik van pioglitazon ten opzichte van insuline. Pioglitazon gaat mogelijk gepaard met een verhoogd risico op fractures. Daarnaast is er onzekerheid over het voorkomen van blaaskanker, pneumonie en hartfalen bij gebruik van pioglitazon (zie detail Veiligheid van pioglitazon). NPH-insuline is sinds 1950 op de markt, de langetermijnveiligheid wordt aangenomen. Van zowel pioglitazon als insuline is effectiviteit op de cardiovasculaire uitkomstmaten niet aangetoond. Pioglitazon is gecontra-indiceerd bij hartfalen in de voorgeschiedenis.
- *Beschikbare middelen:* behandeling met pioglitazon is veel goedkoper dan behandeling met (middel)langwerkende insuline (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 13-3-2017, kosten per maand: pioglitazon 30 mg, 15 stuks (15 mg 1 dd): € 0,61; 45 mg, 30 stuks (45 mg 1 dd): € 1,64; Insulatard 100 E/ml, 3 ml: € 6,04.) Bij gebruik van insuline moeten ook kosten van een bloedglucosemeter, glucosestrips, naaldjes en eventuele thuiszorg worden meegewogen.

- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid*: voordelen van pioglitazon ten opzichte van insuline zijn de orale toedieningsvorm, het ontbreken van de noodzaak tot zelfcontrole en de kleinere kans op hypoglykemie.

Op basis van vooral het mogelijk verhoogde risico op fracturen en onzekerheid over het optreden van ernstige bijwerkingen als blaaskanker, hartfalen en pneumonie, heeft behandeling met (middel)langwerkende insuline (bij voorkeur NPH-insuline) de voorkeur boven behandeling met pioglitazon indien met metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

Alleen indien men met de middelen uit het stappenplan op grond van contra-indicaties of bijwerkingen niet uitkomt, kan behandeling met pioglitazon of een van de overige middelen (acarbose, repaglinide, SGLT-2-remmers) overwogen worden. 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. Acarbose heeft hierbij, op grond van de langetermijnveiligheid, de voorkeur boven repaglinide, pioglitazon en SGLT-2-remmers. [Tabel 13](#) in de hoofdtekst kan als hulpmiddel dienen.

### **Aanbeveling**

Behandeling met (middel)langwerkende insuline heeft de voorkeur boven pioglitazon indien met leefstijladvisering, metformine en een sulfonylureumderivaat niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

## **Cardiovasculaire effectiviteit van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen**

### **Uitgangsvraag**

Zijn DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen (pioglitazon) bij diabetes mellitus type 2 effectief in het verlagen van de sterfte, macrovasculaire en microvasculaire morbiditeit?

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) bij de onderaan deze pagina.

### **Conclusie**

Er lijken geen klinisch relevante verschillen te zijn op het gebied van (totale en cardiovasculaire) sterfte en morbiditeit tussen de middelen onderling. Ook zijn er geen overtuigende verschillen op het gebied van microvasculaire morbiditeit (kwaliteit van bewijs laag).

Voordelen van DPP-4-remmers, GLP-1-receptoragonisten, SGLT-2-remmers en thiazolidinedionen met betrekking tot vermindering van sterfte, macro- en microvasculaire morbiditeit zijn in directe vergelijkingen niet aangetoond (kwaliteit van bewijs laag).

---

## Detail nr. 38 Repaglinide

---

### Repaglinide: plaatsbepaling stap 2 van de behandeling

#### Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van personen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende reageren op metformine: toevoeging van een sulfonylureumderivaat of repaglinide?

*Vergelijking: metformine + repaglinide versus metformine + sulfonylureumderivaat.*

Zie voor de achtergronden, zoekstrategie, selectie van de literatuur en onderzoeksresultaten het deel [Totstandkoming en methoden](#) onderaan deze pagina.


#### Conclusie

De effectiviteit en veiligheid van repaglinide in vergelijking tot sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op metformine, zijn niet onderzocht.

#### Van bewijs naar aanbeveling

- *Kwaliteit van bewijs:* het is niet onderzocht hoe repaglinide zich verhoudt ten opzichte van sulfonylureumderivaten, beide in aanvulling op metformine.
- *Balans tussen voor- en nadelen:* op grond van onderzoek waarin monotherapie repaglinide met monotherapie sulfonylureumderivaten is vergeleken, kan er indirect een balans worden opgemaakt tussen de vooren nadelen van deze twee middelen. Er is weinig onderzoek verricht naar monotherapie repaglinide versus sulfonylureumderivaten. Uit de meta-analyse van Palmer blijkt dat er geen verschillen zijn tussen repaglinide en sulfonylureumderivaten op de uitkomstmaten (totale en cardiovasculaire) sterfte (1 RCT, n = 586), HbA<sub>1c</sub> (4 RCT's, n = 368), hypoglykemie (4 RCT's, n = 1432) en gewicht (5 RCT's, n = 949). [324](#) Op basis hiervan kunnen geen conclusies worden getrokken over de effectiviteit van deze middelen in combinatie met metformine.
- *Beschikbare middelen:* repaglinide is aanzienlijk duurder dan sulfonylureumderivaten (<https://Medicijnkosten.nl>, geraadpleegd 7-8-2017, kosten per maand: gliclazide 30 mg (mga) 30 stuks (1 dd 30 mg): € 1,22, 120 stuks (1 dd 120 mg): € 2,63; repaglinide 1 mg, 45 stuks (3 dd 0,5 mg): € 3,29; 2 mg, 180 stuks (3 dd 4 mg): € 22,90).
- *Aanvaardbaarheid/haalbaarheid:* een nadeel van repaglinide is dat dit middel driemaal daags gedoseerd moet worden, voorafgaand aan de hoofdmaaltijden. Sulfonylureumderivaten kunnen ook eenmaal daags gedoseerd worden (bijv. gliclazide 30 mg (mga)). Veel mensen geven de voorkeur aan een eenmaal daagse dosering, wat ook de therapietrouw bevordert. Het innameschema van repaglinide voorafgaand aan de hoofdmaaltijden brengt wel enige flexibiliteit ten aanzien van het tijdstip van inname met zich mee. Dit kan, bijvoorbeeld tijdens de ramadan, een voordeel zijn.

Op grond van de ruime ervaring in de eerste lijn, de langetermijnveiligheid, de mogelijkheid tot een eenmaal daagse dosering en de lagere kosten, hebben sulfonylureumderivaten de voorkeur boven repaglinide als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladvisering en metformine



monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt. Alleen indien men met de middelen uit het stappenplan, op grond van contra-indicaties of bijwerkingen, niet uitkomt, kan behandeling met repaglinide of een van de overige middelen (acarbose, pioglitazon, SGLT-2-remmers) overwogen worden. 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. Acarbose heeft hierbij, op grond van de langetermijnveiligheid, de voorkeur boven repaglinide, pioglitazon en SGLT-2-remmers. [Tabel x14](#) in de hoofdtekst kan als hulpmiddel dienen.

### **Aanbeveling**

Sulfonylureumderivaten hebben de voorkeur boven repaglinide als tweede stap in de behandeling, indien met leefstijladviesing en metformine monotherapie niet de gewenste HbA<sub>1c</sub>-daling wordt bereikt.

---

## Detail nr. 39 Bijlage Behandeling met insuline

---

### Educatie verbetert de glykemische instelling

In twee onderzoeken bleek dat door intensivering van de educatie en behandeling met orale middelen door een diabetesverpleegkundige en een diëtist na zes 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. [326](#) [327](#)

### Aandachtspunten bij starten insulinetherapie

Uit Nederlands onderzoek bleek dat 67% van de huisartsen insulinetherapie initiëren. Mannelijk geslacht, leeftijd > 40 jaar, samenwerking met een praktijkondersteuner, werkzaam zijn in een gezondheidscentrum waren positief en werkzaam zijn in de stad negatief gecorreleerd met starten van insulinebehandeling. [328](#) 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. [329](#) [328](#)

Uit een recent onderzoek bleek dat ambivalentie tegenover insulinebehandeling vooropstaat en dat starten met insuline geassocieerd was met de gedachte dat de ziekte was verergerd. [330](#)

Daar staat tegenover dat behandeling met insuline bij een verbetering van de glykemische controle - naast een kleinere kans op diabetische complicaties - een positief effect heeft op tevredenheid met de behandeling, het algemeen welbevinden en de kwaliteit van leven, vooral indien 'simpele' insulineregimes en niet te strikte streefwaarden worden gehanteerd. [331](#) [332](#) [333](#) [334](#) Een verbeterde  $HbA_{1c}$ -waarde was geassocieerd met beter welbevinden. [335](#) Het is van belang dat de patiënt goed geïnstrueerd wordt wat betreft (de uitvoering van) zelfcontrole. [336](#)

### Splitsen van dosering insuline


Deze aanbeveling berust op de richtlijn van de beroepsorganisatie voor diabetesverpleegkundigen en praktijkondersteuners (EADV). [337](#)

Hierin staat dat het niet mogelijk is een standaarddosering waarbij insuline gesplitst moet worden te geven. Er is in de literatuur geen bewijs gevonden dat een groter volume toegediende insuline tot een vertraging van de absorptie of tot meer pijnklachten leidt.

Aanbevolen wordt om voor het bepalen van het maximaal toe te dienen volume insuline de bijsluiter van de betreffende insuline te raadplegen. Als de bijsluiter geen maximum vermeldt, lijkt het mogelijk om tot de maximaal op te draaien dosering van de insulinepen toe te dienen, tenzij:

1. er pijn, lekkage, huidschade of andere klachten optreden;
2. de patiënt weerstand heeft tegen of moeite heeft met het toedienen van een groot volume.





Afhankelijk van bovengenoemde factoren kan het bij de individuele patiënt wenselijk zijn de dosis eerder te splitsen. Het is onvoldoende onderzocht of er ten aanzien van het splitsen van de dosering verschillen bestaan tussen de verschillende soorten insulines.

---

## Detail nr. 40 Diabetes mellitus type 2 en ramadan

---

### 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 het EPIDIAR-onderzoek (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. [338](#) 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 tenminste 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).



---

## Detail nr. 41 Bloeddrukverlaging

---

### Diabetespatiënten zonder hypertensie met microalbuminurie

ACE-remmers kunnen ook bij patiënten met type 2 diabetes en normotensie, dat wil zeggen een systolische bloeddruk  $\leq 140$  mmHg, de achteruitgang van de nierfunctie en de mate van eiwitverlies gunstig beïnvloeden. [339](#)

---

## Detail nr. 42 Overige behandelingen

---

### Controle van de vitamine B12-spiegel bij metforminegebruik

Behandeling met metformine is geassocieerd met een verhoogd risico op vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. [340](#) [341](#) 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 paresthesieën, verminderde vibratiezin en verminderde proprioceptie, zijn echter moeilijk te onderscheiden van de symptomen behorend bij perifere neuropathie.

Daarom wordt soms geopperd om metforminegebruikers te screenen op vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Er bestaan echter te veel onduidelijkheden en vragen over 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 hoelang 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 (vooralnog) niet kan worden aanbevolen.

---

## Detail nr. 43 Chronische nierschade

---

### Overgewicht en obesitas en chronische nierschade

In een retrospectief cohortonderzoek zijn data van 1.194.704 adolescenten (17 jaar) geanalyseerd over 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 hazardratio 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. [342](#)

### 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 voordelen van intensieve glykemische controle vergeleken met conventionele behandeling op renale uitkomsten (micro- en macroalbuminurie, verdubbeling van creatininespiegel, optreden van nierinsufficiëntie en sterfte door nierfalen). [343](#) 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 serumcreatininespiegel (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: intensieve glykemische controle reduceert weliswaar het risico op micro- en macroalbuminurie, maar bewijs ontbreekt dat dit ook geldt wat betreft andere relevante klinische renale uitkomstmaten.

---

## Detail nr. 44 Voetproblemen

---

### Charcot voet

Een Charcot voet is een zeldzame complicatie bij mensen met diabetes mellitus. Directe herkenning en onmiddellijke immobilisatie kunnen ernstige schade aan de voet voorkomen. Bij de pathogenese speelt neuropathie met verlies van protectieve sensibiliteit een belangrijke rol. Een kleine verwonding kan aanleiding geven tot een cascade van ontstekingsverschijnselen en botafbraak. Door de verminderde sensibiliteit heeft de patiënt weinig klachten en blijft de voet belasten. De puntprevalentie van een actieve Charcot voet (gedurende een maand bepaald) bedroeg in Engeland 4,3/10.000 mensen met diabetes. Bij 34% van de patiënten werd de correcte diagnose binnen twee weken gesteld. Bij de overige patiënten was er sprake van een aanzienlijke delay na de eerste presentatie aan een zorgverlener. [344](#) Op de röntgenfoto zijn in het beginstadium meestal geen afwijkingen te zien. De diagnose kan worden gesteld met een MRI-scan. Onmiddellijke gipsimmobilisatie is aangewezen. Na het verdwijnen van de roodheid en zwelling kan de patiënt onder nauwgezette controle de voet gaan belasten met aangepast schoeisel. Bij te late herkenning raakt de voet in korte tijd volledig misvormd met als gevolg een duidelijk verhoogd risico op voetulcera en amputaties ([Richtlijn Diabetische Voet 2017](#)).



---

## Detail nr. 45 Behandeling voetulcus

---

### Geïnfecteerd ulcus

Van een oppervlakkig geïnfecteerd ulcus is sprake bij een infectie van huid en subcutaan weefsel zonder systemische verschijnselen en bij minimaal twee 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). [1 345](#)

---

## Detail nr. 46 Bariatrische chirurgie

---

### 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 ( $p < 0,0001$ ). [346](#) 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. [347](#) 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. [348](#)

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%. [349](#) 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 onderzoeken, 11.175 patiënten, BMI 47,9 kg/m<sup>2</sup>, in 19 onderzoeken werd gerapporteerd over gewichtsafname en remissie van diabetes) bedroeg de gewichtsafname 55,9%. In 78,1% van de diabetespatiënten trad remissie op. [350](#)

In gerandomiseerd onderzoek ( $n = 150$  diabetespatiënten, 66% vrouwen, leeftijd  $49 \pm 8$  jaar) werden intensieve medicamenteuze behandeling, medicatie in combinatie met Rouxen-Y gastric bypass of met sleeve-resectie vergeleken. [351](#) Initiële HbA<sub>1c</sub>-waarde was  $9,2 \pm 1,5\%$  ( $77 \pm 16$  mmol/mol). Primaire eindpunt was proportie patiënten met HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6,0\%$  (42 mmol/mol) 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  $7,5 \pm 0,8\%$  ( $58 \pm 9$  mmol/mol) in de medicamenteuze-therapiegroep,  $6,4 \pm 0,9\%$  ( $46 \pm 10$  mmol/mol) in de gastric-bypassgroep ( $p < 0,001$ ) en  $6,6 \pm 1,0\%$  ( $49 \pm 11$  mmol/mol) 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-therapiegroep ( $-5,4 \pm 8,0$  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  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, diabetesduur  $\geq 5$  jaar) waarbij patiënten werden gerandomiseerd naar conventionele behandeling of gastic bypass of biliopancreatische omleiding. [352](#) In de medicamenteus behandelde groep trad na 2 jaar geen remissie van diabetes op (nuchtere glucose  $< 5,6$  mmol/l en HbA<sub>1c</sub>  $< 6,5\%$  (48 mmol/mol)). Proportie van remissie was 75% in de gastricbypassgroep en 95% in de biliopancreatische-omleidinggroep ( $p < 0,001$  voor beide vergelijkingen). Na 2 jaar was het HbA<sub>1c</sub> in de medicamenteus behandelde groep  $7,69 \pm 0,57\%$  (61



± 6 mmol/mol), in de gastricbypassgroep  $6,35 \pm 1,42\%$  ( $46 \pm 16$  mmol/mol) en in de biliopancreatiese-omleidinggroep  $4,95 \pm 0,49\%$  ( $31 \pm 5$  mmol/mol).

Er zijn aanwijzingen dat ook bij diabetespatiënten met BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> bariatrische chirurgie een gunstig effect heeft op de glucose homeostase. Gewichtsvermindering lijkt niet de enige determinant voor verbetering van de glykemische controle na chirurgie. [353](#) 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 insulinerespons na bariatrische chirurgie werd niet in dezelfde mate gezien na gewichtsvermindering na dieettherapie. [354](#) 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 kg/m<sup>2</sup>. 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. [355](#)

Het effect van bariatrische chirurgie op gewichtsafname lijkt bij personen van het Kaukasische ras groter dan bij diabetespatiënten van Afrikaans-Amerikaanse afkomst. [13](#) Zie [Epidemiologie](#).


## 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 deficiënties van ijzer, calcium, vitamine D, vitamine B<sub>1</sub>, vitamine B<sub>12</sub> en eiwit, [356](#) zie de [NHG-Standaard Obesitas](#). De operatiemortaliteit is echter voldoende laag (kleiner dan 1% voor alle procedures) om chirurgie toe te passen bij geïndiceerde personen. [347](#) [357](#)

## 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 biliopancreatiese 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. [358](#) [359](#)

In een meta-analyse (136 onderzoeken, n = 22.094) verdween diabetes bij ruim driekwart van de patiënten (biliopancreatise omleiding meeste effect, maagband minste effect). [360](#)



---

## Detail nr. 47 Driemaandelijkse controles

---

### Frequentie diabetescontroles

Het EFFIMODI-onderzoek werd in meer dan 100 Nederlandse huisartsenpraktijken opgezet om te onderzoeken of bij type 2 diabetespatiënten met een redelijke cardiometabole controle ( $HbA_{1c} \leq 58$  mmol/mol én bloeddruk  $\leq 145$  mm Hg én cholesterol  $\leq 5,2$  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 laatstgenoemden (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. [361](#) [362](#)



---

## Detail nr. 48 Lichamelijk onderzoek

---

### 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 gebitselementen, waardoor tanden verloren kunnen gaan. De parodontitis veroorzaakt een systemische stijging van cytokines zoals de interleukines-1 en -6 en tumornecrosefactor-alfa. Hierdoor wordt de insulineresistentie bevorderd en daarmee de kans op verslechtering van de glykemische regulatie. [1](#) In een Cochrane-review werd gevonden dat indien de parodontitis wordt behandeld, een HbA<sub>1c</sub>-daling werd bereikt van 0,40% (4 mmol/mol) (95%-BI -0,78--0,01 (-9--0 mmol/mol)). [1](#)

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 gebitselementen. 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.

---

## Detail nr. 49 Screening diabetische retinopathie

---

### Frequentie screening op diabetische retinopathie

Het verlies van het gezichtsvermogen door diabetische 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 diabetische retinopathie door de oogarts kan worden behandeld.

Actuele screeningprogramma's laten een lage incidentie van visusbedreigende retinopathie zien en een trage progressie van geen retinopathie naar milde retinopathie, en van milde retinopathie naar visusbedreigende retinopathie. [363](#)

In IJslands onderzoek (follow-up 10 jaar) werd de veiligheid van 2-jaarlijkse screening op retinopathie bij diabetespatiënten zonder retinopathie geëvalueerd. [364](#) Van 296 patiënten ontwikkelden 172 geen retinopathie, 96 milde non-proliferatieve retinopathie, 6 klinische significant maculaoedeem, 23 preproliferatieve 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. In 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. [365](#)

In de Richtlijn Diabetische retinopathie wordt aanbevolen om screening op retinopathie te verrichten binnen 3 maanden na het stellen van de diagnose diabetes mellitus type 2. Als er geen afwijkingen zijn, volgt controle na 2 jaar. Nieuw is dat het screeningsinterval naar drie jaar kan worden verlengd als er tweemaal achtereen geen zichtbare retinopathie is. [363](#)

Snelle verbetering van de glucoseregulatie (bijvoorbeeld bij patiënten met pas ontdekte diabetes mellitus type 2 met hoge bloedglucosespiegels of overschakeling op een insulinepomp) kan tot een initiële toename van retinopathie leiden en, in geval van een ernstige retinopathie, tot glasvochtbloedingen. Verricht bij deze patiënten zo mogelijk tevoren of zo spoedig mogelijk na start van de behandeling fundusonderzoek.

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.



[366](#)



---

## Detail nr. 50 Verdere aandachtspunten

---

### 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 voorkómen. De hoeveelheid insuline kan zo nodig worden aangepast via het 2-4-6-schema. [367](#)

---

## Detail nr. 51 Beleid bij hypo- en hyperglykemie in de acute fase

---

### Hypoglykemieën

Met name bij ouderen kan het optreden van hypoglykemieën en duizeligheid leiden tot een verhoogde valneiging. In het ACCORD-onderzoek was de frequentie van optreden van (milde en ernstige) hypoglykemieën driemaal hoger in de intensief behandelde groep dan in de controlegroep, [368](#) waarbij het niet duidelijk was of de hypoglykemie de verklaring vormde voor de verhoogde mortaliteit in de intensief behandelde groep. [275](#) [369](#)

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: hazardratio'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). [370](#)





---

## Detail nr. 52 Diabetische retinopathie

---

### Verwijzing naar oogarts

De indicaties en termijn voor verwijzing zijn gebaseerd op de aanbevelingen in de richtlijn Diabetische retinopathie. [363](#)

---

## Detail nr. 53 Praktijkvoeringsaspecten

---

### 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 prestatie in te kopen en te declareren. De keten-dbc wordt afgesloten tussen een zorgverzekeraar en een diabeteszorggroep. Door deze nieuwe bekostigingssystematiek is een halt toegeroepen 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 verwijfsafspraken zijn een integraal onderdeel van het zorgprogramma dat de zorggroep hanteert. Regionaal zullen daarom per zorggroep consensusafspraken besproken en uitgewerkt moeten worden. [345 3](#)


### 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. [371](#)

### 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 behandelingstraject. 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.

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 (zie ook [Overzicht en definitie van diabetesindicator en huisartsenzorg](#)).

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.



---

## Detail nr. 54 Voorwaarden diabeteszorg

---

### Protocollaire 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. [372](#) [373](#) In Nederlands 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. [374](#)

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. [375](#)

## Referenties

1. WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation (2006). [Ga naar bron: WHO, IDF. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation \(2006\).](#)
2. 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, 2011a.
3. Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025 preventie en zorg in samenhang (2009). Bilthoven: RIVM, 2009. [Ga naar bron: Baan CA, Schoemaker CG. Diabetes tot 2025 preventie en zorg in samenhang \(2009\). Bilthoven: RIVM, 2009.](#)
4. Ujcic-Voortman JK. Diabetes. In: GGD Amsterdam, cluster Epidemiologie, Documentatie en Gezondheidsbevordering (EDG) (2009). Amsterdam: GGD, 2009a.
5. Ujcic-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.
6. Dijkshoorn H, Uitenbroek DG, Middelkoop BJC. Prevalentie van diabetes mellitus en hart- en vaatziekten onder Turkse, Marokkaanse en autochtone Nederlanders. *Ned.Tijdschr.Geneeskd* 2003;147:1362-6.
7. Bos V, Kunst AE, Keij-Deerenberg IM, Garssen J, Mackenbach JP. Ethnic inequalities in ageand cause-specific mortality in The Netherlands. *Int J Epidemiol* 2004;33:1112-9.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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* 2006a;16:187-94.
15. Kobblerling J, Tillil H. Genetic and nutritional factors in the etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. *World Rev Nutr Diet* 1990;63:102-15.
16. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
17. 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.
18. Baan CA, Van Kranen HJ. Welke factoren beïnvloeden de kans op diabetes mellitus? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM, Bilthoven: RIVM, 2011b.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, 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.
24. Lean ME, Han TS, Seidell JC. Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998;351:853-6.
25. 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 Geneeskd* 2008;152:2385-8.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
32. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:295-301.
33. 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.
34. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
35. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2595-600.
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.
37. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S119-S124.
38. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46.
39. 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 Geneeskd* 2010;154:A1028.
40. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004;291:1978-86.
41. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004;25:153-75.
42. 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.
43. 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.
44. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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;359:1577-89.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Sandbæk A, Griffin SJ, Sharp SJ, Simmons RK, Borch-Johnsen K, Rutten GE, et al. Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a

- randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study. *Diabetes Care* 2014;37:2015-23.
56. De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert St, Gaillard CAJM, et al. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade. *Huisarts Wet* 2009;52:586-97.
  57. 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.
  58. 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.
  59. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997;157:1413.
  60. Boulton AJM. The Pathway to Foot Ulceration in Diabetes. *Med Clin N Am* 2013; 97:775-90.
  61. Prompers L et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia* 2007; 50:18-25.
  62. Dorresteijn JAN, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ, Valk GD. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD001488. DOI: 10.1002/14651858.CD001488.pub5.
  63. Adiewere P, Gillis RB, Imran Jiwani S, Meal A, Shaw I, Adams GG. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU). *Heliyon* 4 (2018) e00614. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e00614.
  64. 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.
  65. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-93.
  66. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8.
  67. 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.
  68. 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.
  69. Charles M, Ejksjaer 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.
  70. 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.
  71. 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.
  72. Stoekenbroek RM, Lokin JLC, Nielen MM, Stroes ESG, Koelemay MJW. How common are foot problems among individuals with diabetes? Diabetic foot ulcers in the Dutch population. *Diabetologia* 2017;60:1271-5.
  73. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367-75.
  74. Van Baal JG, Aan de Stegge W, Schaper NC. De diabetische voet vereist multidisciplinaire aanpak. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2017;161:D1755
  75. Van Houtum WH, Lavery L, Harkless LB. The Impact of Diabetes-Related Lower-Extremity Amputations in the Netherlands. *J Diabetes Comp* 1996;10:325-30.
  76. 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* 2003;147:607-11.
  77. Van Houtum WH, Rauwerda JA, Ruwaard D, Bakker K. Reduction in Diabetes-Related Lower-Extremity Amputations in the Netherlands: 1991-2000. *Diabetes Care* 2004;27:1042-6.
  78. Nijenhuis-Rosien L., Hendriks SH, Kleefstra N, Bilo HJ, Landman GW. Nationwide diabetes-related lower extremity amputation rates in secondary care treated patients with diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017; 31:675-8.
  79. Fard B, Dijkstra PU, Stewart RE, Geertzen JHB. Incidence rates of dysvascular lower extremity amputation changes in Northern Netherlands: A comparison of three cohorts of 1991-1992, 2003-2004 and 2012-2013. *PLoS ONE* 2018;13(9): e0204623. <https://doi.org/10.1371>
  80. Anichini R, Zecchini F, Cerretini I, Meuci G, Fusilli D, Alviggi L et al. Improvement of diabetic foot care after the implementation of the International Consensus on the Diabetic Foot (ICDF): Results of a 5-year prospective study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;75:153-8.
  81. Canavan RJ, Unwin NC, Kelly WF, et al. Diabetes and nondiabetes related lower extremity amputation incidence before and after the introduction of better organized diabetes foot care. *Diabetes Care* 2008;31:459-63.
  82. Crawford F, Cezard G, Chappell FM, Murray GD, Price JF, Sheikh A, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research



- collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS). *Health Technol Assess* 2015;19:1-210.
83. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease 2019. (International Working Group on the Diabetic Foot). [Ga naar bron: IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease 2019. \(International Working Group on the Diabetic Foot\).](#)
  84. 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.
  85. Poos MJJC, Gommer AM. Beschrijving gebruikte bronnen. In: *Volksgesondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. RIVM. [Ga naar bron: Poos MJJC, Gommer AM. Beschrijving gebruikte bronnen. In: Volksgesondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. RIVM.](#)
  86. 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.
  87. Kostev K, Rathmann W. Diabetic retinopathy at diagnosis of type 2 diabetes in the UK: a database analysis. *Diabetologia* 2013;56:109-11.
  88. 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.
  89. 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.
  90. 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.
  91. Lin EH, Rutter CM, Heckbert SR, Ciechanowski P, Oliver MM, et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010;33:264-9.
  92. Van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel. Bilthoven: RIVM, 2007. [Ga naar bron: Van Meeteren-Schram MT, Baan CA. Diabetes en depressie, een zorgelijk samenspel. Bilthoven: RIVM, 2007.](#)
  93. 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 (DiaDDZoB) Study. *Diabetologia* 2012;55:608-16.
  94. 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.
  95. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 2008;7:184-90.
  96. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet* 2012;379:2291-9.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. 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.
  102. 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.
  103. McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs. [Ga naar bron: McDonagh M, Peterson K, Carson S, Fu R, Thakurta S. Drug Class Review: Atypical Antipsychotic Drugs.](#)
  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.
  105. Rutte A, van Splunter MM, van der Heijden AA, Welschen LM, Elders PJ, Dekker JM, et al. Prevalence and correlates of sexual dysfunction in men and women with Type 2 Diabetes. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):680-90.
  106. Cleveringa FG, Meulenberg 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.
  107. Grover SA, Lowensteyn 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.



108. Giraldi A, Kristensen E. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *J Sex Res* 2010;47:199-211.
109. 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.
110. Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:189-92.
111. Phe V, Roupret 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.
112. Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med* 2009;6:1232-47.
113. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002187.
114. Arafa M, El Tabie O. Medical treatment of retrograde ejaculation in diabetic patients: a hope for spontaneous pregnancy. *J Sex Med* 2008;5:194-8.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, Kengne 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.
120. 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.
121. 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.
122. Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. 2004/16. 2004. Den Haag, Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/16. 2004. [Ga naar bron: Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. 2004/16. 2004. Den Haag. Gezondheidsraad, 2004; publicatie nr 2004/16. 2004.](#)
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
130. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003;108:2941-8.
131. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103-13.
132. 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.
133. 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.
134. Ehrlich SF, Hedderston 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.
135. 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.
136. 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.

137. NVOG. Richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap'. Utrecht: NVOG, 2010. [Ga naar bron: NVOG. Richtlijn 'Diabetes mellitus en zwangerschap'. Utrecht: NVOG, 2010.](#)
138. 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.
139. 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.
140. Stassenko 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.
141. Van 't Riet E, Alsema M, Rijkelijhuizen 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.
142. Anonymus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
143. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation (2011). [Ga naar bron: WHO. Use of glycated haemoglobin \(HbA1c\) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation \(2011\).](#)
144. Van 't Riet E, Rijkelijhuizen 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.
145. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;36:838-43.
146. 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.
147. 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.
148. Tack CJ, Lutterman JA. Problemen bij de interpretatie van het percentage geglyceerd hemoglobine bij patienten met diabetes mellitus. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:2289-92.
149. 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.
150. Gulliford MC, Ukoumunne OC. Determinants of glycated haemoglobin in the general population: associations with diet, alcohol and cigarette smoking. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:615-23.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
155. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:36-42.
156. Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:446-51.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Houweling ST, Kleefstra N, Van Ballegooie E, Miedema K, Rischen R, Heeg JE. Diagnostiek van diabetes mellitus: beperkte plaats voor draagbare glucosemeters. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:694-7.
161. Nijpels G, Serree MJ, Dekker JM, Heine RJ. Zelfcontrole door patienten met diabetes mellitus type 2, een jaar na aanvang: gebruikersfouten bij een kwart. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:1068-70.
162. 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.
163. 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.
164. 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* 2004a;53:359-63.

165. 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.
166. 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.
167. Trento M, Gamba S, Gentile L, Grassi G, Miselli V, Morone G, et al. Rethink Organization to iMprove Education and Outcomes (ROME0): a multicenter randomized trial of lifestyle intervention by group care to manage type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:745-7.
168. Davies MJ, Heller S, Skinner TC, Campbell MJ, Carey ME, Craddock 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.
169. Khunti K, Gray LJ, Skinner T, Carey ME, Real 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005268.
176. Verhulst MJ, Loos BG, Gerdes VE, Teeuw WJ. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10.
177. Borgnakke WS. IDF Diabetes Atlas: Diabetes and oral health—a two-way relationship of clinical importance. *Diabetes research and clinical practice*. 2019 Sep 11:107839.
178. Van Beekveld JL, Timmerman MM, Hart HE. Mondzorg bij diabetescontrole? *Huisarts Wet* 2013;56:179-81.
179. 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.
180. D'Aiuto F, Gkraniis N, Bhowruth D, Khan T, Orlandi M, Suvan J, Masi S, Tsakos G, Hurel S, Hingorani AD, Donos N. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Dec 1;6(12):954-65.
181. Verhulst MJ, Teeuw WJ, Gerdes VE, Loos BG. Self-reported oral health and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus in primary care: a multi-center cross-sectional study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019;12:883.
182. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Beck JD, Taylor GW, Borgnakke WS, Page RC, Genco RJ. Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *Journal of dental research*. 2013 Nov;92(11):1041-7.
183. Verhulst MJ, Teeuw WJ, Bizzarro S, Muris J, Su N, Nicu EA, Nazmi K, Bikker FJ, Loos BG. A rapid, non-invasive tool for periodontitis screening in a medical care setting. *BMC oral health*. 2019 Dec;19(1):87.
184. Looijmans-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.
185. 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.
186. Burda MH, Van der Horst F, Van den Akker M, Stork AD, Mesters I, 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.
187. Darzi A. Quality and the NHS next stage review. *Lancet* 2008;371:1563-4.
188. 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.
189. 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.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
  193. Van den Donk M, Griffin SJ, Stellato RK, Simmons RK, Sandbæk 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 mellitus patients (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Diabetologia* 2013; 56: 2367-77.
  194. 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.
  195. 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.
  196. 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.
  197. Stichting Partnership Stop met Roken. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning (2016). [Ga naar bron: Stichting Partnership Stop met Roken. Richtlijn Behandeling van tabaksverslaving en stoppen met roken ondersteuning \(2016\).](#)
  198. 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.
  199. 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.
  200. 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.
  201. Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, Weinstock RS, Baynard T, Figueroa A, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:866-75.
  202. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:969-76.
  203. 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.
  204. 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.
  205. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Granville EO, Piner LW, Samsa GP, et al. Effects of exercise training alone vs a combined exercise and nutritional lifestyle intervention on glucose homeostasis in prediabetic individuals: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2016;59:2088-98
  206. Shaw KAK, Gennat HCH, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Syst Rev 2006, Issue 4. Art. No.: CD003817. DOI: 10.1002/14651858.CD003817.pub3:CD003817.
  207. Thomas DDE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Syst Rev 2006, Issue 3. Art. No.: CD002968. DOI: 10.1002/14651858.CD002968.pub2:CD002968.
  208. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med* 2017;84:S15-S21. DOI:10.3949/ccjm.84.s1.03-s21.
  209. Nyberg ST, Singh-Manoux A, Pentti IJ, Madsen IEH, Sabia S, Alfredsson L, et al. Association of healthy lifestyle with years lived without major chronic diseases. *JAMA Intern Med* 2020;180:1-10. DOI:1001/jamainternmed.2020.0618.
  210. Bray G, Gregg E, Haffner S, Pi-Sunyer XF, Wagenknecht LE, Walkup M, et al. Baseline characteristics of the randomised cohort from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:202-15.
  211. Crasto W, Jarvis J, Khunti K, Skinner TC, Gray LJ, Brela J, et al. Multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Microalbuminuria Education and Medication Optimisation (MEMO) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:328-36.
  212. Moncrieff AE, Llabre MM, McCalla JR, Gutt M, Mendez AJ, Gellman MD, et al. Effects of a multicomponent life-style intervention on weight, glycemic control, depressive symptoms, and renal function in low-income, minority patients with type 2 diabetes: results of the community approach to lifestyle modification for diabetes randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2016;78:851-60.
  213. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54.
  214. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980-8.
  215. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009;169:1619-26.
  216. Faulconbridge LF, Wadden TA, Rubin RR, Wing RR, Walkup MP, Fabricatore AN, et al. One-year changes in symptoms

- of depression and weight in overweight/obese individuals with type 2 diabetes in the Look AHEAD study. *Obesity* (Silver Spring) 2012;20:783-93.
217. Wing RR, Rosen RC, Fava JL, Bahnson J, Brancati F, Gendrano Iii IN, et al. Effects of weight loss intervention on erectile function in older men with type 2 diabetes in the Look AHEAD trial. *J Sex Med* 2010;7:156-65.
  218. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, Hogan PE, Espeland MA, Wing RR, et al. Weight loss prevents urinary incontinence in women with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *J Urol* 2012;187:939-44.
  219. Jakicic JM, Jaramillo SA, Balasubramanyam A, Bancroft B, Curtis JM, Mathews A, et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD Study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:305-16.
  220. De Vries TI, Dorresteyn JAN, Van der Graaf Y, Visseren FLJ, Westerink J. Heterogeneity of treatment effects from an intensive lifestyle weight loss intervention on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: data from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2019;42:1988-94.
  221. Zhang Y, Xiong-Fei Pan X-FXF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2020;63:21-33. DOI:10.1007/s00125-019-04985-9.
  222. Curioni CC, LourencoLourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes* 2005;29:1168-74. DOI:10.1038/sj.ijo.0803015.
  223. Hetherington-Rauth M, Magalhães JP, Júdice PB, Melo M1, SardinhaLB.X, Sardinha LB. Vascular improvements in individuals with type 2 diabetes following a 1 year randomised controlled exercise intervention, irrespective of changes in cardiorespiratory fitness. *Diabetologia* 2020;63:722-732. DOI:10.1007/s00125-020-05089-5.
  224. Rushing J, Wing R, Wadden TA, Knowler WC, Lawlor M, Evans M, et al. Cost of intervention delivery in a lifestyle weight loss trial in type 2 diabetes: results from the Look AHEAD clinical trial. *Obes Sci Pract* 2017;3:15-24.
  225. Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2548-56.
  226. Zhang P, Chen H, Espeland M, Wing. RR, Montez MG, Huckfeldt PJ, et al. Cost-effectiveness of structured lifestyle intervention in overweight and obese adults with type 2 diabetes - results from the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Study. *Diabetes* 2018;67:171-OR.
  227. Weggemans RM, Backx FJG, Borghouts L, Chinapaw M, Hopman MTE, Koster A, et al. The 2017 Dutch physical activity guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018;15:58.
  228. NDF. Bewegen voor mensen met (een hoog risico op) diabetes type 2 (2018). [Ga naar bron: NDF. Bewegen voor mensen met \(een hoog risico op\) diabetes type 2 \(2018\).](#)
  229. Cai H, Li G, Zhang P, Xu D, Chen L. Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Qual Life Res* 2017;26:515-30.
  230. Figueira FR, Umpierre D, Cureau FV, Zucatti AT, Dalzochio MB, Leitao CB, et al. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;44:1557-72.
  231. Gokhale M, Buse JB, Gray CL, Pate V, Marquis MA, Sturmer T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1247-56.
  232. Grace A, Chan E, Giallauria F, Graham PL, Smart NA. Clinical outcomes and glycaemic responses to different aerobic exercise training intensities in type II diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:37.
  233. Hayashino Y, Jackson JL, Fukumori N, Nakamura F, Fukuhara S. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:349-60.
  234. Lobelo F, Stoutenberg M, Hutber A. The exercise is medicine global health initiative: a 2014 update. *Br J Sports Med* 2014;48:1627-33.
  235. Andersen LB, Schnohr P, Schroll M, Hein HO. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. *Archives of Internal Medicine* 2000;160:1621-8.
  236. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959-67.
  237. Holtermann A, Mortensen OS, Burr H, Søgaard K, Gyntelberg F, Suadicani P. The interplay between physical activity at work and during leisure time--risk of ischemic heart disease and all-cause mortality in middle-aged Caucasian men. *Scand J Work Environ Health* 2009;35:466-74.
  238. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, Sui X, Church TS, Blair SN. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:472-81.
  239. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med* 2016;176:816-25.
  240. Dohrn IM, Kwak L, Oja P, Sjöström M, Hagströmer M. Replacing sedentary time with physical activity: a 15-year follow-up of mortality in a national cohort. *Clin Epidemiol* 2018;10:179-86.
  241. Khaw KT, Jakes R, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N, et al. Work and leisure time physical activity assessed using a

- simple, pragmatic, validated questionnaire and incident cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk prospective population study. *Int J Epidemiol* 2006;35:1034-43.
242. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. *Jama* 1998;279:440-4.
  243. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circ Res* 2019;124:799-815.
  244. Martinez-Gomez D, Esteban-Cornejo I, Lopez-Garcia E, Garcia-Esquinas E, Sadarangani KP, Veiga OL, et al. Physical activity less than the recommended amount may prevent the onset of major biological risk factors for cardiovascular disease: a cohort study of 198 919 adults. *Br J Sports Med* 2020;54:238-44.
  245. NICE. Encouraging physical activity to prevent or treat specific conditions (2018). [Ga naar bron: NICE. Encouraging physical activity to prevent or treat specific conditions \(2018\).](#)
  246. NICE. Physical activity: encouraging activity in the community. Quality standard published: 6 June 2019 (2019). [Ga naar bron: NICE. Physical activity: encouraging activity in the community. Quality standard published: 6 June 2019 \(2019\).](#)
  247. World Health O. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. Geneva: World Health Organization, 2018.
  248. Kim K, Choi S, Hwang SE, Son JS, Lee JK, Oh J, et al. Changes in exercise frequency and cardiovascular outcomes in older adults. *European Heart Journal* 2019;41:1490-9.
  249. Saint-Maurice PF, Troiano RP, Matthews CE, Kraus WE. Moderate-to-vigorous physical activity and all-cause mortality: do bouts matter? *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007678.
  250. Saint-Maurice PF, Coughlan D, Kelly SP, Keadle SK, Cook MB, Carlson SA, et al. Association of leisure-time physical activity across the adult life course with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190355.
  251. LaMonte MJ, Lewis CE, Buchner DM, Evenson KR, Rillamas-Sun E, Di C, et al. Both light intensity and moderate-to-vigorous physical activity measured by accelerometry are favorably associated with cardiometabolic risk factors in older women: The Objective Physical Activity and Cardiovascular Health (OPACH) Study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007064.
  252. Lee IM, Shiroma EJ, Kamada M, Bassett DR, Matthews CE, Buring JE. Association of step volume and intensity with all-cause mortality in older women. *JAMA Intern Med* 2019;179:1105-12.
  253. Byberg L, Melhus H, Gedeberg R, Sundström J, Ahlbom A, Zethelius B, et al. Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 year follow-up of population based cohort. *Bmj* 2009;338:b688.
  254. 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.
  255. 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.
  256. 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.
  257. Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatiernr. 2015/24. [Ga naar bron: Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatiernr. 2015/24.](#)
  258. 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.
  259. 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.
  260. 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.
  261. 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.
  262. 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.
  263. 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.
  264. 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.
  265. Beletate V, El Dib RP, Atallah AN. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005525.
  266. 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.
  267. 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.
  268. 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.
269. 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.
270. Davis PA, Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food* 2011;14:884-9.
271. Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgingsof verpleeghuizen. Deel 1 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [Ga naar bron: Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgingsof verpleeghuizen. Deel 1 \(2011\). Utrecht: Verenso, 2011.](#)
272. Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings-of verpleeghuizen. Deel 2 (2011). Utrecht: Verenso, 2011. [Ga naar bron: Verenso. Verenso. Multidisciplinaire Richtlijn Diabetes, Verantwoorde diabeteszorg bij kwetsbare ouderen thuis en in verzorgings-of verpleeghuizen. Deel 2 \(2011\). Utrecht: Verenso, 2011.](#)
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2016;315:1034-45.
281. KNMP. Informatorium medicamentorum (2017). Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, 2017.
282. Mogensen UM, Andersson C, Fosbol EL, Schramm TK, Vaag A, Scheller NM, et al. Cardiovascular safety of combination therapies with incretin-based drugs and metformin compared with a combination of metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes mellitus-- a retrospective nationwide study. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1001-8.
283. 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.
284. 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. 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.
291. Wensveen B. Metformine ook bij ernstig verminderde nierfunctie. Doseeradvies per 1 januari beschikbaar in G-standaard. *Pharmaceutisch weekblad* 2017.
292. 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.
293. 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* 2012;14:130-8.
294. 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.


295. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:11-22.
296. Van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, Krings A, Leufkens HG, Driessen JH, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ* 2016;354:i3625.
297. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 1994;8:201-3.
298. 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.
299. 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.
300. Schernthaner 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.
301. 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.
302. 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.
303. 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.
304. Drouin P. Diamicon 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.
305. Lu CH, Chang CC, Chuang LM, Wang CY, Jiang YD, Wu HP. Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:184-91.
306. 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.
307. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016a;375:311-22.
308. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
309. 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.
310. InEen. Transparante ketenzorg diabetes mellitus, copd en vrm rapportage zorggroepen over 2013. Op weg naar genuanceerde rapportage van zorg (2014). [Ga naar bron: InEen. Transparante ketenzorg diabetes mellitus, copd en vrm rapportage zorggroepen over 2013. Op weg naar genuanceerde rapportage van zorg \(2014\).](#)
311. 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.
312. Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009b;11:415-32.
313. 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.
314. Kooy A, De Jager J, Lehert 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.
315. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.
316. Medicijnbalans.nl. Insuline glargine 300 e/ml (Toujeo®) (2017). [Ga naar bron: Medicijnbalans.nl. Insuline glargine 300 e/ml \(Toujeo®\) \(2017\).](#)
317. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42.
318. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.
319. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
320. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
321. Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, et al. Rationale, design, and baseline





- characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study (canvas)--a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2013;166:217-23.e11.
322. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
  323. McGovern A, Feher M, Munro N, De Lusignan S. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor: comparing trial data and real-world use. *Diabetes Ther* 2017;8:365-76.
  324. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313-24.
  325. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
  326. Goddijn PP, Meyboom-De Jong B, Feskens EJ, Van Ballegooye E, Bilo HJ. Verschillen tussen patiënten 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.
  327. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff 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.
  328. 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.
  329. 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.
  330. 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.
  331. 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.
  332. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff 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* 2004c;53:393-9.
  333. 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.
  334. Van der Does FE, De Neeling JN, Snoek FJ, Grootenhuys PA, Kostense PJ, Bouter LM, et al. Randomized study of two different target levels of glycaemic control within the acceptable range in type 2 diabetes. Effects on well-being at 1 year. *Diabetes Care* 1998;21:2085-93.
  335. 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.
  336. 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). [Ga naar bron: Bakker-Verschoor BP, Dekker MCG, Hensbergen JF, La Croix NM, Vrijhoef HJM, Van El W, et al. EADV-richtlijn. De uitvoering van de zelfcontrole \(2004\).](#)
  337. EADV. EADV-richtlijn: 'Het toedienen van insuline met de insulinepen'. Utrecht: EADV, 2017. [Ga naar bron: EADV. EADV-richtlijn: 'Het toedienen van insuline met de insulinepen'. Utrecht: EADV, 2017.](#)
  338. 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.
  339. 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.
  340. De Jager J, Kooy A, Lehert 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.
  341. 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.
  342. 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;172:761-9.
  343. 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.
  344. Metcalf L, Musgrove M, Bentley J, Berrington R, Bunting D, Mousley M, Thompson J, Sprengel M, Turtle-Savage V, Game F, Jeffcoate W. Prevalence of active Charcot disease in the East Midlands of England. *Diabet Med* 2018;35:1371-4.

345. 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.
346. 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.
347. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerma HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:547-59.
348. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641.
349. Dixon JB, Murphy DK, Segel JE, Finkelstein EA. Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on type 2 diabetes. *Obes Rev* 2012;13:57-67.
350. Buchwald H, Estok R, Fahrbach 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.
351. Schauer 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.
352. 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.
353. Ahn SM, Pomp A, Rubino F. Metabolic surgery for type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1212:E37-E45.
354. Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)* 2011;35 Suppl 3:S22-S25.
355. 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.
356. Kral JG. ABC of obesity. Management: Part III--surgery. *BMJ* 2006;333:900-3.
357. Colucci RA. Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option. *Postgrad Med* 2011;123:24-33.
358. 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.
359. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-93.
360. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-37.
361. Wermeling PR, Van den Donk M, Gorter KJ, Ardine 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.
362. 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.
363. NIV. Richtlijn diabetische retinopathie (2018b). [Ga naar bron: NIV. Richtlijn diabetische retinopathie \(2018b\).](#)
364. Olafsdottir E, Stefansson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1599-601.
365. Zavrelova 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.
366. 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.
367. Houweling ST, Timmerman GJ, Hoogstraten MF, Ubink-Veltmaat LJ, Verhoeven S, Bilo HJ. Aanbevelingen voor het instellen en aanpassen van insulinothérapie bij diabetes mellitus type 2. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1823-7.
368. 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.
369. Riddle MC. Counterpoint: Intensive glucose control and mortality in ACCORD--still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4.
370. 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.
371. Van Bruggen R, Gorter KJ, Stolk RP, Verhoeven RP, Rutten GE. Implementation of locally adapted guidelines on type 2 diabetes. *Fam Pract* 2008;25:430-7.
372. 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.
373. 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.
374. 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.
375. 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.